MYKOSEN

Organ für experimentelle und klinische Mykologie

Schriftleiter: Prof. Dr. med. H. Grimmer, Berlin

Band 3
Heft 4
Berlin
15. Dezember
1960

Unter Mitarbeit von:

AJELLO, Chamblee · BLAICH, Wuppertal · BÖHM, München · CARRIÉ, Dortmund · CASTELLANI, Lissabon · CONANT, Durham · FEGELER, Münster · GANS, Frankfurt · GOTTRON, Tübingen, GONZALES OCHOA, Mexiko · GÖTZ, München · GRÜNEBERG, Halle · HÄMEL, Heidelberg HARTUNG, Hannover · HEYMER, Bonn · ITO, Osaka · JANKE, Wien · JUNG, Neubrandenburg KADEN, Berlin · KALKOFF, Marburg · KIMMIG, Hamburg · KÖNIGSBAUER, Knittelfeld · LINSER, Berlin · MEMMES-HEIMER, Essen · MÜLHENS, Hamburg · POLEMANN, Köln · REISS, New York RIETH, Hamburg-Wandsbek · SCHUERMANN, Bonn · SCHULZE, Freiburg · SEELIGER, Bonn SZATHMARY, Karcag · TELLER, Berlin · VANBREUSEGHEM, Antwerpen · VONKENNEL, Köln

Aspects de la Maladie Dermatophytique

Von A. SCHOUSBOE

INTRODUCTION

Nous avons observé à la Clinique de Dermatologie de l'Université d'Alger, sept cas de dermatophytose peu commune, qui s'individualisent par leurs caractères cliniques, histologiques, biologiques et évolutifs. Nous avons d'autre part, trouvé dans la littérature un nombre important d'observations se rapprochant des nôtres.

Notre Maître le Professeur Hadida nous a conseillé de consacrer notre thèse inaugurale à l'étude de ces documents qui remettent en question bien des notions classiques relatives aux teignes favique et trichophytique.

A la lumière de nos observations et de celles que nous avons réunies nous verrons en effet que le problème des dermatophytoses mérite d'être reconsidéré, que certains dogmes regardés jusqu' à présent comme intangibles sont loin d'être toujours valables et qu'il faut peut être concevoir, à côté de teignes ayant les apparences d'une affection locale, l'existence de dermatophytoses possédant tous les attributs d'une affection générale, tant et si bien que l'on serait tenté de parler de "maladie dermatophytique".

Notre travail comprend quatre chapitres.

— Dans le premier, après avoir rappelé les notions classiques, nous ferons un historique plus détaillé des travaux qui vont à l'encontre des dogmes établis.

— Dans le deuxième, nous rapporterons nos observations personnelles et analyserons celles que nous avons recueillies dans la littérature.

— Dans le troisième, nous ferons une étude synthétique de tous ces documents aux points de vue clinique, parasitologique, histologique, biologique et thérapeutique.
— Dans le quatrième, nous formulerons nos conclusions.

HISTORIQUE

Dans ce rappel historique nous n'exposererons pas les faits suivant l'ordre chronologique dans lequel ils ont été publiés, nous montrerons surtout l'évolution des idées en ce qui concerne d'abord les dermatophytoses humaines, ensuite les dermatophytoses expérimentales.

DERMATOPHYTOSES HUMAINES

Les recherches mycologiques sur les teignes humaines remontent à plus d'un siècle.
Remak en 1837 et *Schönlein*, deux ans plus tard, révèlent la nature cryptogamique du godet favique. *Gruby*, en 1841, donne une étude complète du favus et de son parasite; au cours des trois années suivantes, le même auteur fait connaître la microsporie, la tondante trichophytique et le sycosis parasitaire. En 1855, *Kuchenmeisser* émet l'opinion que le trichophyton ne se développe que dans la couche cornée. *Tilbury-Fox* découvre, en 1856, l'origine trichophytique du Kérion de Celse. Avec *Hebra*, en 1859, il décrit les lésions trichophytique et favique intéressant la peau glabre.
Les travaux qui, par la suite, méritent de retenir l'attention sont ceux de *Bodin* en 1902, et surtout ceux de *Sabouraud* dont le nom reste désormais attaché à l'histoire des teignes.
Cet auteur nous laisse une oeuvre remarquable représentée par d'innombrables publications et par un ouvrage fondamental, le "Traité des Teignes" (1910). Il formule la "loi de spécificité", loi de correspondance entre le type clinique d'une lésion et l'espèce parasitaire qui le cause. Avec *Noiré* il met au point la méthode de dépilation radiothérapique qui, pendant de nombreuses années, représentera le seul traitement efficace des teignes.
Le chapitre des dermatophytoses peut être considéré, en 1910, comme l'un des plus complets de la dermatologie. *Brumpt* et *Langeron* apporteront plus tard une précieuse contribution à l'édification de ce chapitre grâce à de rigoureuses études mycologiques.
D'autre part, des recherches pleines d'intérêt effectuées à l'étranger, ouvrent l'ère biologique des dermatophytoses avec la découverte des réactions produites dans l'organisme par l'invasion des champignons.
Déjà *Plato* et *Neisser*, en 1902, avaient, isolé la "Trichophytine" des produits de culture de dermatophytes, et décrit les effets déterminés chez l'homme par cette substance. *Truffi* avait confirmé le fait en 1914. Mais c'est Bruno *Bloch* qui entre 1921 et 1928, définit les premières lois de l'allergie trichophytique, et met en valeur la notion de "trichophytides".
A la même époque *Jadassohn* et son école s'intéressent aussi à cette question. Au cours des années qui suivent, de nombreux travaux voient le jour mais ils ne fixent pas suffisamment l'attention des chercheurs. Aux Etats-Unis certains auteurs essaient de clarifier l'étude des trichophytides (*Peck*, 1930—1940). Mais la tâche est difficile et, en 1952, *Vanbreuseghem*, dans son Précis de Mycologie, doit convenir que le problème biologique posé par les dermatophytoses demeure extrêmement confus.
Tels sont très brièvement rappelés les grands travaux classiques concernant les teignes.
Parmi les notions dominantes qui se dégagent de ces recherches, il en est une qui a été érigée en véritable dogme. C'est la notion relative au milieu de vie des champignons-parasites. Depuis *Kuchenmeisser* (1855), tous les auteurs admettent en effet que les dermatophytes ont une aptitude végétative strictement limitée à la couche kératinisée de l'épiderme, aux poils, aux ongles, et qu'ils ne prolifèrent pas dans les tissus vivants.

Or de nombreuses publications vont à l'encontre de cette doctrine et montrent que les dermatophytes sont aptes à végéter dans le derme à réaliser des mycétémies, des localisations sous-cutanées, ganglionnaires, viscérales, ou des éruptions généralisées pouvant évoluer vers la mort.

C'est aux auteurs français que revient le mérite d'avoir signalé la pénétration de l'Achorion dans le derme. *Rémy* (1875) voit des spores dans la papille dermique et ne les retrouve pas à l'intérieur des vaisseaux. *Malassez* (1876) fait une description remarquable du godet favique; il constate que le mycélium pénètre perpendiculairement dans le derme et qu'il s'y ramifie; cet observateur fait bien remarquer que "la pénétration n'est point due à un simple refoulement des tissus, mais à un véritable envahissement". *Renault* en 1876, *Balzer*, en 1881, et plus tard *Besnier* en 1889, confirment le fait. A l'étranger, *Pellizari* (1888) et *Mibelli* (1896) font à leur tour la même constatation.

Les premières lésions dermatophytiques observées au sein du derme ont été des granulomes.

C'est en Italie que *Majocchi*, en 1883, décrit au niveau du cuir chevelu des tubercules à l'intérieur desquels il retrouve des fragments désagrégés de poil trichophytique. Cet auteur distingue cette formation granulomateuse du kérion et du sycosis; il s'élève contre la confusion, qu' *Atkinson* et *Forlanini*, entre autres, veulent établir entre les lésions de folliculite suppurée et le type morbide auquel il donne son nom. Ses élèves, *Pini* (1897), *Colombini*, (1902) *Mazza* (1907), puis *Cilli* (1929), *Tizzoni* (1929), *Ciaccio* (1936), publient des observations comparables. Entre temps, *Majocchi* à l'occasion d'un autre cas personnel, fait en 1920 une mise au point de la question du triple point de vue clinique, mycologique et histologique.

En France, *Darier* et *Hallé* décrivent en 1910 chez un malade le granulome favique constitué par des formations tuberculoïdes autour de débris de kératine. Ces auteurs ne décèlent pas de parasite au sein de ce granulome, mais ils admettent qu'il est difficile de mettre en évidence l'Achorion dans de telles lésions, lorsque celui-ci a épuisé son activité.

Mguebrow en Russie, dit avoir observé cinq fois au cours de 25 années, des manifestations cutanées superposables à celles qui ont été décrites par *Darier* et *Hallé*.

En Angleterre, *Thin* (1887) peu après *Majocchi*, constate la présence de Trichophyton au sein d'un débri de cheveu issu de son follicule et ayant fait hernie dans le derme. Cinquante ans plus tard, *Smith* (1938) rapporte deux cas comparables. En Amérique, *Hartzell* (1920), *Pierini* (1936), *Mercadal* (1947) font les mêmes constatations.

L'existence de lésions du type "granulome de Majocchi" est donc universellement reconnue. Le cuir chevelu n'en est pas la localisation exclusive; mais les granulomes sont moins souvent rencontrés en d'autres points du corps.

En 1905, *Sabouraud* observe chez un malade revenant des Antilles une lésion dermo-hypodermique siégeant sur le dos de la main, qu'il prend d'abord pour un léprome. La biopsie montre "à l'intérieur de chaque nodule constituant la lésion, la présence d'un fragment de poil parasité suivant le type trichophytique, l'ensemble étant circonscrit par une formation tuberculoïde".

Cinquante années plus tard, *Cremer*, puis *Schopflocher* constatent le même fait histologique sur des lésions cutanées profondes trichophytiques occupant les jambes.

Dans son traité des "Teignes" (1910), et dans diverses publications (1928, 1935) sur ce sujet, *Sabouraud* admet la présence de dermatophyte dans le derme au sein de fragments de poils.

Dès lors, pour les classiques, l'existence de débris kératiniens est exigée comme indispensable à la vie du champignon-parasite dans le derme.

Après *Sabouraud*, l'Ecole Française avec *Darier* (1936, 1947) et *Rivalier* (1936, 1953), défend cette thèse qui acquiert force de loi. Dans les pays Anglo-Saxons, *Kligman* (1955) après *Thin* (1887) adopte le même point de vue; il ne voit dans le "granulome de Majocchi" qu'une "décadent and dying form".

Or, de nombreux auteurs reconnaissent des granulomes dermiques cryptogamiques au niveau desquels le dermatophyte végète à l'intérieur du derme sans substrat kératinien.

Déjà en 1906, *Majocchi* décrit sous l'appellation de "granuloma trichophyticum", des lésions intra-dermiques caractérisées par de véritables nodules faits d'un tissu de granulation accompagné de cellules géantes et épithélioïdes, avec, au centre, des éléments trichophytiques végétant isolément dans le tissu dermique. *Barduzzi* (1906), *Chirivino* (1907), *Sorrentino* (1907), font des constatations identiques. *Vignolo-Lutati* (1908) démontre de manière péremptoire la "végétation du champignon-parasite en plein derme", provoquant une "réaction folliculaire tout à fait comparable à celle de la tuberculose". *Oro,* à l'occasion de deux observations qu'il publie en 1925, fait le point de la question: il attire l'attention avec insistance sur le fait que le dermatophyte, hôte habituel de la kératine, peut également vivre et végéter dans le derme.

Sequeira présente à la Société royale de médecine à Londres, le 19 Novembre 1911, un cas de granulome trichophytique avec présence du dermatophyte à l'intérieur de cellules géantes. *Sabouraud* assiste à la présentation; il propose d'effectuer lui-même l'étude mycologique de ce cas; il identifie Tr. plicatile, mais n'ajoute aucun commentaire au sujet de cette observation.

Mguebrow, d'Odessa, en 1928, constate à son tour, au cours de dermatophytoses étendues à la peau glabre, le développement d'Achorion et de Tr. violaceum au sein du derme. Cet observateur, qui entretien une correspondance avec *Sabourand,* l'informe des faits qu'il enregistre; mais celuici, n'ayant pu vérifier ces données lui même, demeure sur sa position.

Cependant *Podwyszotzkaïa* (1933) rassemble en Russie soixante cas de "Trichophytose" à Tr. violaceum, qui confirment les observations faites par *Mguebrow.*

Harris est aux Etats-Unis le premier avec *Lewis* à rapporter en 1930 l'existence de lésions du même type, mais dûes à Tr. rubrum. *Davidson* et *Dowding* font, deux ans plus tard la même constatation.

Morikawa, en 1937, retrouve lui aussi, Tr. rubrum à l'intérieur de volumineuses formations nodulaires; bien plus, cet auteur inocule la même souche à des témoins indemnes et parvient à reproduire chez eux des granulomes intradermiques; il prouve ainsi l'aptitude que possède Tr. rubrum à végéter dans les tissus vivants.

Il faut attendre 1954 pour "renaisse le granulome de Majocchi" *(Obermayer),* en Amérique. *Wilson, Plunkett* et *Gregersen* décrivent dans le détail quatorze cas de lésions nodulaires siégeant aux jambes; le P. A. S. permet à ces auteurs de mettre en évidence le développement du dermatophyte dans le chorion. *Ayres, Pikkin, Andrews, Swartz, Mullins,* puis *Telner* pésentent des observations comparables celles-ci montrent des lésions encore plus florides, au niveaux desquelles Tr. rubrum est retrouvé dans le derme profond et dans l'hypoderme.

Enfin F. *Blank* et coll. (1957) mettent en évidence Tr. epilans sans substrat kératinien dans les tissus cutanés profonds.

Il ne fait donc aucun doute, qu' à l'encontre des données classiques les champignons parasites des teignes ne sont les hôtes exclusifs des constituants morts de la peau (couche cornée, poils, ongles), et qu'ils peuvent se développer dans un tissu vivant.

Il y a plus au cours de favus, de kérions, de teignes trichophytiques ou microsporiques, il arrive que le dermatophyte puisse essaimer dans le sang.

Ambrosoli en 1921 et en 1926, *Pasini* en 1923, observant des teignes faviques, obtiennent sur milieu de Sabouraud des hémocultures positives à Achorion Schönleini. *Ambrosoli* fait simultanément la même constatation chez des malades porteurs de kérions à Tr. gypseum. A l'occasion de deux observations comparables, *Masia,* en 1924, voit pousser Tr. cerebriforme à l'hémoculture. Des faits identiques sont rapportés par *Finnerud* (1925), *Bernhardt* (1930), *Blumenfeld* (1931), à propos de microspories et de trichophyties.

Il est intéressant de noter ici que les hémocultures positives au cours de teignes faviques, tondantes ou inflammatoires sont obtenues essentiellement lorsque ces dernières manifestations, qui occupent le cuir chevelu, sont accompagnées d'éruptions diffuses: "microsporides" (*Ambrosoli,* 1921 — *Ebelle,* 1921 — *Arzt* et *Fuhs,*

1923 — *Manca*, 1932), "trichophytides" (*Ambrosoli*, 1921 — *Masin*, 1924 — *Falchi*, 1926 — *Bernhardt*, 1930 — *Peck*, 1930 — *Traub*, 1936 — *Sulzberger* 1937.) Il arrive en outre que le champignon-parasite soit décelé au sein de telles lésions éruptives au cours du favus (*Pasini*, 1923 — *Ambrosoli*, 1923 — *Martinoti*, 1923 — *Ballaci*, 1926 — *Habermann*, 1927 — *Melik Beck*, 1928), de la teigne trichophytique (*Ballaci*, 1926 — *Blut* 1928 — *Nekatchalov*, 1931 — *Schmidt*, 1933).

Les aspects des dermatophytoses se complètent encore, lorsque d'autres observateurs font connaître la possibilité de lésions papulo-pustuleuses diffuses, au sein desquelles les examens histologiques et parasitologiques révèlent l'existence du dermatophyte en cause.

Guth en 1914, *Milian* en 1928, *Ramel* en 1937, relatent de tels faits survenus au cours de kérions.

Chez une fillette atteinte de favus, *Georgjevic* et *Milochevitch*, observent, en 1935, après radiothérapie une éruption papulo-pustuleuse renferment de l'Achorion et évoluant par poussées successives.

Pellizari (1888), *Arzt* et *Fuhs* (1923) font des constatations comparables chez des malades atteints de microsporie.

Certains auteurs signalent la possibilité de lésions sous-cutanées et ganglionnaires parasitées isoléses ou associéses, avec ou sans hémoculture positive.

Campana en 1887 et Bruusgaard en 1922, observent des manifestations dermo-hypodermiques diffuses.

Barbaglia, en 1931, décrit des lésions comparables au cours d'une septicémie à Achorion.

Artom, en 1933, note cette localisation dermo-hypodermique diffuse dans un cas de septicémie trichophytique.

Sutter (1920) relate le cas d'une fillette présentant au niveau du cuir chevelu un kérion luxuriant, avec température, vomissements, céphalée, splénoadéno-mégalie, érythrodermie érythémato-squameuse. Tous ces troubles rentrent progressivement dans l'ordre. Tr. granulosum est mis en évidence dans un ganglion.

Chez un jeune garçon porteur d'une tricophytie du cuir chevelu s'accompagnant d'une éruption diffuse avec adénopathie, *Wiessmann* décèle le champignon au sein de toutes les lésions.

White en 1928, puis en 1941, rapporte des localisations ganglionnaires au cours d'épidermophyties.

Oro en 1936, fait la même constatation dans le favus.

Lourier et *Reiff* publient en 1932, le cas d'une septicémie favique avec atteinte ganglionnaire.

Delamater, en 1938, trouve un trichophyton au sein d'un ganglion et dans le sang d'un malade présentant une épidermophytie.

Parmi les observations de dermatophytose avec localisations dermohypodermiques et ganglionnaires associées, s'accompagent par surcroît de détermination osseuse, il convient de mentionner celles de *Pélévine* et *Tschernogoubov* (1927).

Les dermatophytoses peuvent se compliquer de localisations viscérales mortelles.

De tels aspects, ne concernent que des favus luxuriants évoluant depuis l'enfance, ayant envahi l'intégralité du tégument et réalisé progressivement un état cachexie. *Glouchotzev* (1924), *Tchoumakov* (1928) *Nobl* (1933), *Bérésina* (1935), *Photinos* (1953) rapportent des observations qui sont édifiantes.

A ces faits, il convient d'ajouter les formes généralisées superficielles qui se rencontrent en grand nombre dans les pays où l'endémie dermatophytique est importante. Elles sont dues, par ordre de fréquence à A. Schönléini, Tr. rubrum, Tr. violaceum, Tr. verrucosum.

Certaines d'entre elles guérissent; nous ne les retiendrons pas.

D'autres restent rebelles aux traitements. Tantôt elles sont associées à d'autres manifestations: dermatite verruqueuse (*Franks*, 1951), Ichtyose (*Lane*, 1939 — *Swartz*, 1940 — *Baer*, 1947 — *Thienesse*, 1955); lèpre tuberculoïde (*Nikiforov*, 1929); état septicémique (Nikolowski, 1952); diabète (*Nikolowski*, 1952 — *Rothman*, 1953); Hémopathies (*Lewis*, 1953). Tantôt elles évoluent isolement: *Hutchinson, Aubert, White, Legludic, Malcolm, Golay, Mguebrow, Muskatblit,*

Schmidt, Hazel, Maschkilleison, Lewis, Tolmach, Robert, Ayres, Delamater, Kligman, Borda, Barlow, English, Evolceanu, Reynaers.

Parmi ces formes généralisées superficielles rebelles au traitement, il convient de retenir plus particulièrement celles qui s'accompagnent d'un état de misère physiologique (*Hutchinson*, 1862, *Gailliart*, 1880, *Hennocke*, 1885, *Chirivino*, 1896, *Marchi*, 1939, *Degos*, 1952, *Dostrovsky* 1957), et celles qui évoluent vers la mort (*Kaposi*, 1884, *Malcolm*, 1891, *Monseret*, 1896, *Sabouraud*, 1910, Br. *Bloch*, 1932).

DERMATOPHYTOSES EXPERIMENTALES

Elsenberg (1889) et *Carini* (1891) effectuent les premiers essais expérimentaux d'inoculation à l'animal de matériel mycosique par voie parentérale.

C'est à Mme. *Saeves* et à l'Ecole de *Jadassohn* que revient le mérite d'avoir montré, en 1915, que l'inoculation par voie sanguine peut donner lieu à des lésions tricho-épidermiques.

Depuis, nombre d'expérimentateurs ont pu vérifier le tropisme épidermique des dermatophytes: *Brocq — Rousseau, Urbain* et *Barotte* (1926), W. *Jadassohn*, puis *Kogoj* (1927), *Fried* et *Segal* (1928—1929), *Smolka* (1927), *Jadassohn* jr. (1930), *Sulzberger* (1930), *Truffi* (1931), *Kuroda* (1955), *Ito* et *Kashima* (1956).

Par contre, *Citron* (1905) et *Masin* (1924) provoquent une mycétémie mais sans observer de manifestation tricho-épidermique.

Cependant, pour les classiques, lorsque des lésions ont été déterminées par voie hématogène, "elles se sont toujours montrées épidermiques" *(Rivalier)*.

Or certains faits viennent s'inscrire contre la notion du tropisme épidermique exclusif des dermatophytes.

Sabrazés, en 1895, inocule chez la souris du matériel mycosique par voie sanguine et observe le développement de lésions pulmonaires renfermant de l'Achorion.

Bukowsky, en 1900, fait la même constatation. *Stavino*, la même année met en évidence Tr. tonsurans dans le foie, le rein, le coeur, d'animaux inoculés. *Citron*, en 1905, réalise de même une péritonite trichophytique. *Radaëlli*, en 1915, rapporte des faits comparables, en utilisant A. Schönleini et Tr. violaceum, et *Glouchotzev* (1924), détermine chez le cobaye une péritonite mycosique. Artom *Mario* (1933) obtient dans les mêmes conditions une péritonite et des lésions pulmonaires trichophytiques.

L'expérimentation connaît actuellement un regain d'actualité. Chez la souris inoculée par voi péritonéale, *Sternberg* (1952) met en évidence Tr. rubrum au sein de lésions granulomateuses. *Newcomer* (1954) inoculant par voie sous cutanée Tr. rubrum et utilisant le P. A. S. pour la coloration de ses coupes histologiques, fait des constatations du même ordre.

Ainsi l'inoculation à l'animal des dermatophytes peut déterminer des septicémies et des atteintes viscérales.

Bien plus, *Sulzberger* (1928 et 1929) note la fréquence, au cours de l'infestation expérimentale trichoépidermique du cobaye, de mycétémies et de déterminations viscérales septicémiques.

Catanéi constate en 1945, le passage de Ct. mentagrophyte dans le sang. Mais il considère que ce fait est exceptionnel et s'observe seulement au cours de l'évolution des formes graves de la teigne expérimentale du cobaye. Il signale toute fois la possibilité de retrouver le champignon-parasite dans les rates apparemment saines.

Mitze, en 1957, note qu'il est relativement fréquent, dans les mêmes circonstances d'observer des adénopathies régionales au sein desquelles l'examen histologique révèle la présence d'éléments mycéliens.

Mentionnons aussi les expériences qui montrent l'aptitude des dermatophytes à végéter au sein du derme.
Majocchi (1908) inocule à l'animal du matériel mycosique par voie cutanée et reproduit le granulome trichophytique qu'il a observé et décrit chez l'homme (1906).
Jessner et *Hoffman* (1926), *Artom* (1933), *Morikawa* (1937) font aussi cette constatation au cours d'une expérimentation analogue.
Plus récemment, en Amérique, *Newcomer, Wright, Sternberg* (1954) procèdent à des expériences similaires chez le rat et observent le développement de lésions dermo-hypodermiques circonscrites dans lesquelles le mycélium est mis en évidence au sein de zones de nécrose (P. A. S.)
Enfin, des chercheurs japonais, *Kashima* (1957) *Kuroda* (1958); sous l'impulsion de Kasuke *Ito,* poursuivent actuellement chez le lapin une expédimentation riche d'enseignement en ce qui concerne l'étude anatomo-clinique et physiopathogénique des dermatophytoses. *Ito* dépose ses premières conclusions au XI ° Congrès International de Dermatologie à Stockholm, en 1957, et publie la synthèse des travaux de son Ecole dans diverses revues spécialisées au cours de l'année 1958.
Ainsi, les données cliniques et expérimentales que nous venons de rapporter montrent que, contrairement aux données classiques, *les dermatophytes peuvent végéter au dehors de la kératine et provoquer des granulomes intra-dermiques, des lésions sous-cutanées, ganglionnaires et même des septicémies avec atteintes viscérales parfois mortelles.*

Etude analytique

OBSERVATIONS PERSONNELLES

Les dermatophytoses, de caractères particuliers que nous avons observées sont dues, les unes à Tr. verrucosum.
Parmi ces dernières nous avons rencontré les aspects les plus divers: folliculites, Kérions, lésion circonscrite de la peau glabre à structure tuberculoïde, érythrodermie érythémato-squameuse, nous ne les retiendrons pas.
Nous ne rapporterons ici que les cas de favus et de trichophytie généralisés, accompagnés de lésions profondes, parce qu'ils représentent à coup sûr les aspects les plus intéressants de la maladie dermatophytique.
Les sept cas que nous avons observés ont déjà fait l'objet de publications parcellaires, puis d'une étude d'ensemble.

Observation No I

Mank. . Aïcha, musulmane agée de 16 ans, est hospitalisée à la Clinique Dermatologie le 26 décembre 1946. Le début de son affection remonte à un an. Il a été marqué par un favus à godets du cuir chevelu associé à quelques éléments isolés au niveau du thorax. Ce favus devient rapidement extensif, et en l'espace d'un an, envahit la presque totalité du tégument.
Lorsque cette malade est présentée, le 16 mai 1957, à la Société Médicale des Hôpitaux d'Alger, les lésions cutanées sont d'une exubérance exceptionnelle. Tout le tégument, ou presque, est recouvert de larges godets faviques; certains sont agglomérés en vastes placards, entre lesquels se voient des lésions érythémato-squameuses, en sorte que l'on peut considérer la surface cutanée comme intégralement envahie. Les ongles ne sont pas épargnés; ils sont épaissis dans leur masse, bosselés et brunâtres; leur bord libre est effrité. Le cuir chevelu est déglabré. Les muqueuses sont indemnes. Il existe un prurit intense.

En dehors de ces manifestations cutanées, on ne note rien d'anormal. L'état général est excellent. La puberté s'est effectués normalement. Le psychisme n'appelle aucune remarque. Les examens de laboratoire ne révèlent rien qui puisse être retenu.
Au cours de l'année 1947, on voit apparaître au niveau de la région para-sternale droite un nodule dermo-hypodermique gros comme un pois, résistant, non inflammatoire, non douloureux. Puis, sur les bras et l'épaule gauche se développent de petites nodosités de caractères similaire, tandis que d'autres éléments de volume plus important font leur apparition dans le cou et dans le dos. Enfin, des adénités inflammatoires volumineuses se constituent d'abord au niveau de la région inguinale droite, ensuite dans le tiers externe du triangle de Scarpa du côté gauche.

Parasitologie — (Dr. *Catanei*). — Présence d'Achorion Schönleïni dans les godets, les squames du corps et les débris d'ongles.
La ponction de collections sous-cutanées ramène un liquide purulent dans lequel on trouve, à l'examen direct, des éléments mycéliens. La culture sur *Sabouraud* fait pousser l'Achorion au bout de trois semaines.
Une seule hémoculture sur milieu de *Sabouraud* donne un résultat positif en août 1947; d'autres, pratiquées en cours d'évolution, restent négatives.

Histologie — (Pr J. M. *Montpellier* et Dr J. *Montpellier*). — Nodule "Epiderme de structure normale. Dans la partie profonde du derme et de l'hypoderme, il existe un granulome à corps étranger, très riche en plasmodes polycariés, dont certains contiennent un mycélium parfaitement visible".
Ganglion. (Triangle de *Scarpa*). "La parcelle examinée montre une forte réaction inflammatoire du type granulomateux, en surface fortement exsudatif, et particulièrement riche en éléments histiocytaires, dont beaucoup évoluent vers la formation de macrophages plasmodiaux multinuclées, très irréguliers. Les leucocytes se groupent volontiers par plages et par îlots. Certaines de ces plages sont creusées à leur partie centrale par un effondrement purulent. De nombreux éléments histiocytaires contiennent des débris mycosiques.

Examens Biologiques. — Intradermo-réaction à la trichophytine: négative. Réaction de *Prausnitz-Küstner* à la trichophytine: positive. Cuti-réaction à la tuberculine: négative. Hyperleucocytose avec polynucléose et éosinophilie (10 %). Fiche réticulo-endothéliale de *Sandor* (technique *Vargues):* augmentation des béta-euglobulines. Sédimentation globulaire accélérée.
Pendant près de sept ans cette malade est soumise à de nombreux traitements: vaseline salicylique à 5 %, Mycodécyl pommade et solution, Astérol onguent, vaseline et huile vaseline iodée à 3 % et diverses autres préparations acides et iodées. Les collections hypodermiques sont traitées par injections locales de Pénicilline, d'Aspergilline, de Sulfonamide, de Paraminan à 5%. Enfin, diverses médications générales sont administrées: iodure de potassium par cures successives; iodaseptine salicylée i. v.; iodaseptine i. m.; pénicilline.
A partir de 1950 les godets disparaissent. Vers le mois de décembre 1953, la peau devient fine, sèche, se couvre d'une desquamation furfuracée. Le cuir chevelu, qui n'a jamais été irradié, est complètement déglabré, d'aspect cicatriciel. Toute pilosité a disparu sur le reste du corps. Les lésions de surface ne renferment plus d'Achorion, sauf les ongles qui demeurent très altérés. Le prurit disparaît. Les muqueuses jugale, linguale, vaginale, cervicale sont envahies par un enduit blanchâtre dû à Candida albicans.

Frei

von

Fußpilzen

durch

novex®

Salbe

Lösung

Puder

boehringer

C.F. BOEHRINGER & SOEHNE GMBH. MANNHEIM

MYKOSEX

SALBE
PUDER
FLÜSSIG

BEI ONYCHO- UND BLASTOMYKOSEN
DERMATOMYKOSEN
MYKOTISCHEN EKZEMEN
EPIDERMOPHYTIEN
MIKROSPORIE
TRICHOPHYTIEN
ERYTHRASMA
MISCHINFEKTIONEN

DAS ABSOLUT ZUVERLÄSSIGE ANTIMYCOTICUM

BERNSDORF K.-G. **TUTZING-OBERBAYERN**

Bitte, beachten Sie unser **DERMAREX WAS** die alkalifreie, außerordentlich milde, flüssige Seife, auf Basis waschaktiver Stoffe mit fungizid. u. bakterizid. Wirkstoffen, die ideale »Ekzemwäsche« selbst in desolaten Fällen, auch für besonders empfindliche, wunde, trockene und spröde Haut das überzeugende Waschmittel!

EXCERPTA MEDICA

7000 medizinische Wissenschaftler referieren als ständige Mitarbeiter

Internationales medizinisches Referatenblatt in englischer Sprache. Die Excerpta Medica helfen Ihnen Zeit sparen. Sie orientieren in konzentrierter und objektiver Form über alle neuen Erkenntnisse Ihres Fachgebietes. Sie vermitteln alles Wesentliche aus der medizinischen Literatur der ganzen Welt.

Section XIII: Dermatology and Venereology

In dieser Sektion werden Auszüge veröffentlicht über physiologische, pharmakologische, endokrinologische und bakterioserologische Themen, die für die Dermatologie von Interesse sind. Besondere Abschnitte beziehen sich auf die Wirksamkeit der therapeutischen und vorbeugenden Bemühungen, die Sozialgesetzgebung usw.

Jährlich 12 Hefte mit insgesamt ca. 3400 Referate. — Abonnementpreis pro Jahrgang: DM 83,— einschl. Versandspesen. — Bestellungen nimmt jede Buchhandlung entgegen.

EXCERPTA MEDICA FOUNDATION
AMSTERDAM · LONDON · NEW YORK

Auch bei **MYKOSEN.....**

Medice

DERMAETHYL-TEERSPRAY

MEDICE CHEM.-PHARM. FABRIK GMBH. · ISERLOHN/WESTF.

En ce qui concerne les lésions profondes, les nodosités et les adénopathies subissent à partir de 1950 de nombreuses poussées évolutiques qui deviennent alarmantes en 1953: toutes les collections sous-cutanées ou presque s'ouvrent à la peau et font place à des ulcérations de dimensions variables, rondes ou ovalaires à bords décollés. Certaines de ces ulcérations, sur le dos en particulier, découvrent l'aponévrose; d'autres, au niveau de la région parasternale droite, mettent à nu le muscle pectoral qui est lui-même entamé par un processus de suppuration. Les territoires ganglionnaires périphériques sont envahis dans leur totalité. Presque toutes les adénites sont fistulisées, laissant soudre un pus gris-verdâtre particulièrement visqueux, dans lequel on met en évidence le champignon-parasite avec d'autant plus de facilité que, lors des cures d'antibiothérapie fongique, les germes microbiens ont disparu.

Enfin au début de 1954 apparaissent de nouvelles nodosités et des gommes dont l'évolution aboutit à la constitution d'ulcérations nécrotiques profondes, très étendues, réalisant de vastes délabrements.

Examen histologiques d'une petite nodosité au 15ème jour. *(Dr. Streit).* "Formation nodulaire constituée au centre par une zone de fonte purulente avec un amas compact de filaments mycéliens. Couche de cellules géantes polycariées du type à corps étranger, située à la périphérié de cet amas mycosique. A l'entour, couronne discontinue de lymphocytes. Dans le reste de la préparation, présence d'un infiltrat lymphocytaire groupé autour des vaisseaux. Pas de réaction scléreuse d'endiguement".

Des radiographies en série, pratiquées chez cette malade depuis son entrée à l'hôpital, ont permis de déceler des lésions osseuses: *(Dr. Bénéjam).* — En 1948, élargissement de l'interligne pubien avec image de destruction de la branche ischiopubienne gauche; ces deux derniers types de lésions osseuses présentent leur maximum de netteté en mai 1950. A partir de fin décembre 1952, images de soustraction en coup d'ongle des bords supérieur et inférieur du col de la 6ème côte gauche, érodée sur plus de la moitié de son épaisseur; appendice xiphoïde totalement détruit; fonte totale de l'arc antérieur de la 6ème côte; résorptions en coup d'ongle des côtes sus et sous-jacentes.

Notons qu'au cours de cette longue évolution, des troubles neurologiques ont été observés; en 1948 une crise comitiale, suivie, quelques temps après, par la constitution progressive d'une paraplégie spasmodique qui confine la malade au lit.

En 1951, les troubles moteurs s'amendent, mais il subsiste une atrophie importante des jambes, avec démarche de gallinacé et douleurs sciatiques intenses bilatérales.

En 1953, d'autres crises d'épilepsie se produisent. L'état général, qui était cependant resté satisfaisant jusqu'en 1950, décline assez rapidement. La malade devient grabataire, tombe dans un état de torpeur et refuse tous soins.

En janvier 1954 apparaissent les manifestations suivantes; céphalées, vomissements en fusée, troubles auditifs et visuels, vertiges, qui font redonter une atteinte cérébrale. La désintégration du psychisme devient alors telle qu'il n'est pas possible de procéder aux explorations complémentaires nécessaires. La malade meurt dans un état de cachexie absolue le 14 mars 1954.

Autopsie. — Multiples collections purulentes sous-cutanées et intra-musculaires fistulisées à la peau des régions mammaire et souspubienne. Lésions d'ostéo-nécrose au niveau de l'appendice xiphoïde, des 5ème et 7ème côtes gauches, de la branche ischio-pubienne gauche. Volumineux ganglions suppurés

dans les territoires superficiels et profonds; en particulier, adénite de la taille d'une orange, adhérant au trou obturateur gauche. Epanchement séro-fibrineux pleural et péricardique. Foie volumineux et mou. Rate congestive. Absence de périviscérite. Lésion du cortex cérébral: petite plage lilacée dans la région prérolandique.

Parasitologie. — Les zones nécrosées des muscles pectoraux, les produits de grattage d'os lésés, la masse ganglionnaire profonde renferment des éléments mycéliens très abondant du type Achorion. Absence de Bacille tuberculeux. Un cobaye inoculé par voie intra-cardiaque avec du pus prélevé au sein de la masse ganglionnaire iliaque-interne meurt au bout d'un mois de viscérite nodulaire généralisée; au sein des lésions de l'animal, présence d'Achorion et absence de B. K.

Histologie (Dr. Streit). — Muscle pectoral. — Larges foyers de nécrose purulente creusés au sein de parenchyme musculaire. Dans l'infiltrat, composé de leucocytes et de polynucléaires, le P. A. S. permet de reconnaître la présence du champignon-parasite.

Cortex cérébral. — Congestion, présence de filaments mycéliens n'entrainant aucune réaction cellulaire.

Ganglion (Territoire iliaque-interne). — Destruction du parenchyme lymphoïde, nappe de cellules inflammatoires à prédominance de polynucléaires, nécrose purulente importante avec quelques éléments mycéliens peu discernables. Coque scléro-hyaline épaisse à la périphérie.

Foie. — Stéatose hépatique massive avec, en certains endroits, dégénérescence graisseuse des hépatocytes; élargissement des espaces de Kiernan infiltrés de lymphocytes. Absence de champignon.

Rate. — Congestion. Hyperplasie réticulaire discrète. Pas de filaments mycéliens.

L'examen histologique des autres organes offre peu d'intérêts. Notons la présence de filaments mycéliens (P. A. S.) sur les appositions de parenchyme splénique et sur les frottis de fragments osseux nécrosés.

Observation No II

Bou. . Bélaïd est hospitalisé à la Clinique de Dermatologie en août 1951, à l'âge de 9 ans, pour des lésions cutanées évoluant depuis 4 ans. Le début s'est manifesté par une desquamation de cuir chevelu qui s'est rapidement étendue au cou puis au tronc. Au bout d'un an se trouve réalisé un état érythrodermique.

On voit apparaitre en 1952, sur la face, la poitrine, la nuque, le dos, les bras et les avant-bras, de vastes nappes d'éléments végétants formant une saillie variant de 1 à 2 cm. suivant les localisations. Plus ou moins confluentes, ces lésions sont de teinte rosée, couvertes par endroits de squames blanchâtres ou de croûtes brunâtres ou bien d'un enduit kératosique leur donnant un aspect verruqueux. Elles sont de consistance ferme et rugueuses au toucher. La région présternale, et plus encore la face sont en outre le siège d'un infiltrat dermo-hypodermique diffus, avec çà et là des exulcérations, des nodosités et des collections sous-cutanées à contenu séro-purulent ou séro-hématique. Certaines de ces collections se sont ouvertes à la peau, faisant place à des ulcérations profondément creusées, à bords irréguliers et à fond sanieux. Le visage a un aspect monstreux.

Sur les membres inférieurs, les lésions, beaucoup moins florides, se marquent surtout par des placards squameux avec, en quelques points seulement, des végétations.

Le cuir chevelu est recouvert de squames, de croûtes, de zones alopéciques cicatricelles; les sourcils sont dégarnis. Les ongles sont altérés; ils sont de teinte

blanche, jaune ou brune; certains d'entre eux sont bosselés ou striés; d'autres sont épaissis, d'autres sont de consistance molle.
Il existe d'importantes adénites dont quelques-unes ont suppuré; elles intéressent de nombreux ganglions superficiels, en particulier ceux des régions sous-maxillaire et inguinocrurale.
Notons enfin l'existence d'un prurit avec lésions de grattage et nappes de lichénifications.
La température oscille autour de 38 . L'enfant est bien constitué; l'état général est bon; le psychisme n'est pas altéré.

Examens parasitologiques et Bacteriologiques. (Dr. *Catanei*). Le parasitisme des cheveux est nettement du type favique; l'examen microscopique des prélèvements de squames montre la présence de filaments mycéliens irréguliers, parfois nombreux, pouvant porter de courtes ramifications latérales; les cultures sur *Sabouraud* et l'inoculation expérimentale permettent d'identifier Achorion *Schönleini*. Les râclures d'ongles sont également parasitées, mais les cils, les sourcils et les muqueuses sont indemnes. Le pus des collections sous-cutanées et des adénites contient des éléments mycosiques arrondis ou irréguliers, en courtes files; le même champignon est identifié par les cultures sur *Sabouraud*.
Lors d'un seul examen, en décembre 1951, on obtient, par l'ensemencement de squames de la face et du corps, une culture typique de Microsporon canis: l'inoculation au cobaye est positive et il est possible d'isoler de nouveau cette espèce de champignon, à partir des poils parasités; mais ce champignon n'est plus jamais retrouvé chez le malade lors de recherches ultérieures.
L'hémoculture sur *Sabouraud* est négative.
D'autre part, les cultures pratiquées avec le pus des lésions ont permis le plus souvent, d'identifier un staphylocoque doré; elles sont demeurées stériles lorsque l'élément mycosique s'est trouvé en dominance à l'intérieur des lésions. Il n'a jamais été mis en évidence de Bacille tuberculeux.

Histologie. — (Dr. Streit). Tubercule végétant. "L'épiderme est hyperacanthosique; les bourgeons épithéliaux sont effilochés par l'infiltrat dermique sous-jacent. Le derme contient dans ses zones superficielle, moyenne et profonde, une nappe très dense de lymphocytes, de plasmocytes, de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles; au sein de cette nappe existe des îlots qui ont un aspect folliculaire tuberculoïde, renferment des filaments mycéliens disposés dans les espaces intercellulaires, bien mis en évidence au *Gram* et, mieux encore, au *May-Grünwald-Giesma*".
Ganglion. — "Le parenchyme ganglionnaire montre une forte hyperplasie lympho-réticulaire. En un point situé près de la corticale du ganglion, on note l'existence de plusieurs formations d'aspect folliculaire tubercoloïdes, constituées par un centre nécrotique ressemblant à la caséification, autour duquel se disposent des cellules géantes polycariées de type *Langhans*, et d'assez rares cellules épithélioïdes avec, à la périphérie, une nappe lymphocytaire. Si l'aspect histologique peut évoquer le diagnostic de tuberculose folliculaire à évolution caséeuse, il est nécessaire de noter que l'aspect bien limité des formations folliculaires, la forte réaction gigantocellulaire comparée au petit nombre de cellules épithélioïdes, l'aspect hétérogène de la substance nécrotique sont autant d'éléments qui peuvent faire penser à l'étiologie mycélienne. D'ailleurs la coloration spécifique au P. A. S. permet de mettre en évidence au sein de la nécrose de très nombreux filaments mycéliens; ceux-ci sont également bien vus au *Giemsa*".

Examens biologiques. — Intra-dermo-réaction à la trichophytine: négative. Réaction de *Prausnitz-Küstner:* positive. Cuti et intra-dermo-réactions à la tuberculine: négatives. B. W., *Kahn* et *Kline:* négatifs. Hyperleucocytose oscillant autour de 15 000 globules blancs, avec polynucléose et éosinophilie variant de 10 % à 30 %. Vitesse de sédimentation globulaire augmentée: 55 mm en 1 heure et 150 mm en 24 heures. Electrophorèse: gamma très élevée, alpha et béta moins importantes. Il n'y a rien à retenir des autres examens de laboratoire pratiqués.
Pendant plus de deux ans les thérapeutiques les plus diverses sont appliquées. Au point de vue local, Auréomycine à 3 %, Tifomycine, alcool iodé, solution de Milian à 1 %, Fongéryl, Mycodécyl onguent, Astérol en solution et en pommade, Thiuramyl. Au point de vue général, iodure de potassium à doses croissantes, jusqu'à 4 g. par jour pendant six mois. Iodaseptine i. v. et i. m. à la dose de 10 cc. par jour pendant deux mois, antibiotiques fongique et sulfamides, antihistaminiques de synthèse et médications antiallergiques, vitaminothérapie, cortisone par os enfin, à la dose de 100 mg par jour.
Certains de ces traitements entraînent parfois une amélioration, mais celle-ci est toujours éphémère; d'autres exercent plutôt un effet aggravant, en particulier la cortisone qui parait contribuer à accélérer l'évolution.
En 1953, l'état du malade s'aggrave sensiblement. Bien qu'à partir du mois de mai le parasitisme épidermique ait totalement disparu, on voit apparaître de nouvelles nodosités qui s'ulcèrent profondément et réalisent de véritables délabrements en particulier au niveau du visage, de la région présternale et des creux poplités. D'autre part, les adénomégalies sont généralisées, toutes fistulisées et deviennent de plus en plus volumineuses, surtout à la base du cou.
Les radiographies permettent de constater "une disparition des contours du sternum au niveau de sa partie inférieure, immédiatement au-dessus de l'appendive xiphoïde; il n'existe aucune lésion des côtes, ni des os propres du nez". *(Dr. Bénéjam).*
Notons qu'en août 1953, deux crises comitiales sont survenues. L'examen du système nerveux est resté négatif.
A partir de septembre 1953, le petit malade voit son état décliner rapidement, il décède le 2 octobre 1953 à l'âge de 2 ans.

Autopsie. — Poche purulente étendue ayant détruit le muscle pectoral gauche. Erosion du sternum. Présence, dans le médiastin antérieur, de volumineuses masses ganglionnaires adhérentes à une gangue de pachypleurite. Nombreux foyers de congestion pulmonaire. Estomac adhérent à la rate qui est volumineuse et congestive. Muqueuse gastrique indemne. Péri-hépatite diffuse avec adhérence du lobe gauche du foise au diaphragme; lobe droit bosselé par de nombreux nodules. Multiples ganglions mésentériques de la grosseur d'une noisette. Les autres organes paraissent normaux.

Parasitologie. — L'examen microscopique du pus d'adénomégalies hilaires révèle l'existence d'éléments mycéliens du type Achorion, abondants, isolés ou en amas, de taille variable parfois volumineux. Sur les frottis colorés au P. A. S., le même champignon-parasite est retrouvé au niveau des ganglions mésentériques, iléo-coecaux et médiastinaux, de la rate, du sternum et des nodosités hépatiques. La culture sur *Sabouraud* de prélèvements effectués sur les nodules hépatiques, les ganglions mésentériques et hilaires, reste négative.
Un broyat de nodosité hépatique "inoculé au cobaye détermine une tuberculose expérimentale" *(Dr. Catanei).*

Histologie. — (*Dr. Streit*). — Ganglions médiastinaux et mésentériques. Très forte sclérose constituant une gaine hyaline autour d'une masse centrale absolument nécrosée. Présence d'éléments mycéliens courts, levuriformes (P. A. S.).
Ganglion iléo-coecaux. Parenchyme ganglionnaire parsemé de zones nécrotiques fortement éosinophiles autour desquelles on trouve une zone de cellules épithélioïdes avec nombreuses cellules géantes polycariées. Absence de champignon.
Un petit ganglion iléo-coecal isolé, présente en un point une formation folliculaire tuberculoïde.
Rate. Congestion avec un certain degré d'hyperplasie réticulaire. Pas de foyer caséeux ni de fibrose. Présence de filaments mycéliens longs et flexueux.
Formation nodulaire hépatique. Zone de nécrose éosinophile en dehors de laquelle on voit de nombreuses cellules géantes polycariées. Présence d'éléments mycéliens courts, levuriformes (P. A. S.). Capsule conjonctive périphérique.
Foie. Stéatose diffuse. Pas de réaction mésenchymateuse.

Observation No III

Bou . . . Aboud, frère du malade précédent, est hospitalisé à la Clinique de Dermato-Syphiligraphie le 5 septembre 1951 à l'âge de 10 ans. Il est atteint lui aussi d'un favus, dont le début remonte à trois ans environ, mais dont les manifestations sont beaucoup moins luxuriantes.
Le front, le thorax, le dos et les membres sont le siège de lésions érythémato-squamo croûteuses et de placards lichénifiés étendus, affectant par endroits la forme de médaillons à contours circinés, légèrement surélevés. On note l'existence d'éléments végétants disséminés, en particulier sur les membres. Les poignets, les mains, les chevilles et la face dorsale des pieds sont très fortement lichénifiés.
Bien qu'à un moindre degré que chez le malade précédent, on constate une déformation du visage par des nodosités et des infiltrats dermo-hypodermiques en nappe.
Il existe un état pityriasique du cuir chevelu; les cheveux sont cassés. Les cils et les sourcils sont rares, ne se détachant pas facilement à la traction. Les altérations unguéales réalisent une pachyonychie très accentuée.
Les ganglions sous-maxillaires, axillaires, cervicaux, épitrochléens et inguino-cruraux sont très sensiblement augmentés de volume.
Le prurit est intense. L'enfant est apyrétique; son état général est bon, son psychisme non altéré.

Parasitologie. (*Dr. Catanei*). — Dans les cheveux comme en culture, le champignon parasite revêt tout les caractères de l'Achorion *Schönleini*. Les squames des lésions cutanées, les ongles, sont également parasités. Les cils, les sourcils et les muqueuses sont indemnes. Les hémocultures sont négatives.
Les broyats de lésions cutanées végétantes et nodulaires le pus ganglionnaire, sont très riches en filaments mycéliens du type A. *Schönleini* et pauvres en germes. Il n'a jamais été mis en évidence de Bacille tuberculeux.

Histologie. (*Dr. Streit*). — Tubercule végétant. — "Epiderme très acanthosique envoyant en profondeur de volumineux bourgeons épithéliaux. On note l'existence, au sein de cet épiderme, de cavités vésiculeuses sans sérosité, contenant de nombreux polynucléaires. Ces cavités semblent se constituer comme le montre l'étude de leur périphérie, par une nécrose des cellules malipiguiennes. Le derme présente à sa partie superficielle et moyenne un infiltrat lymphocytaire dense, accolé à l'épiderme. Dans cet infiltrat se voient des cellules géantes du type *Langhans* disséminées, sans dispositif folliculaire et sans cellules épithelioïdes

associées. Les éléments mycéliens sont mis en évidence, au *May-Grünwald-Giemsa*, au sein de grosses cellules géantes du type à corps étranger".
Ganglion. "Le parenchyme ganglionnaire présente une très forte hyperplasie lympho-réticulaire à prédominance réticulaire et une augmentation du nombre des follicules lymphoïdes. Il existe en certains points des follicules tuberculoïdes, constitués de cellules épithélioïdes et de cellules géantes du type *Langhans*. La nécrose n'est pas très importante. Sans doute l'image histologiques se rapproche-t-elle de celle d'une tuberculose folliculaire ganglionnaire du type hypertrophique; cependant quelques nuances peuvent être notées: la limitation nette à l'emporte-pièce des follicules qui n'ont aucune tendance à entrer en coalescence, la réaction lymphoïde discrète autour de l'infiltrat épithélioïde et gigantocellulaire. Au centre de ces formations folliculaires on met en évidence les éléments mycéliens au *May-Grünwald-Giesma*".

Examens biologiques. — Intra-dermo-réaction à la trichophytine: négative. — Réaction de *Prausnitz-Küstner* à la trichophytine: positive. — Anticorps anti-trichophytiques dans le sang (Melle Allinne): *Hecht* et *Kolmer* fortement positifs (antigène: trichophytine). B. W., *Kahn, Kline:* négatifs. — Cuti et Intradermo-réactions à la tuberculine: négatives. B.C.G.-Test: positif hyperleucocytose autour de 10 000 G.B. avec polynucléose et éosinophilie oscillant de 15 % à 25 %. Sédimentation globulaire accélérée.
L'électrophérogramme montre une hypergamme-globulinémie avec augmentation des sucres neutres migrant vers la gamma, effrondrement des liprotéides migrant en A et alpha 2 — La fiche réticulo-endothéliale de *Sandor* (technique *Vargues*, confirme la prédominance des gamma-euglobulines et l'augmentation des bétaeuglobulines; la courbe est en faveur d'une irritation du S. R. E. — Enfin, les nombreux examens complémentaires pratiqués, les radiographies systématiques n'apportent aucun élément qui soit à retenir.
Durant trois années le malade reçoit des thérapeutiques extrêmement variées.
Du point de vue local: Mycodécyl en pommade et en solution, vaseline salicylée à 10 %, alcool iodé, solution de Milian, pommades à l'Auréomycine et à la Tifomycine; nombreuses préparations acides et iodées, Astérol onguent à 5 %, biocidan, violet de gentiane, enfin solution iodo-iodurée, solution de multergan à 1 %, Fongéryl en solution, Thiuramyl onguent.
Du point de vue général: iodure de potassium p. o., pendant près d'un an, Iodaseptine i. v. et i. m. pendant trois mois, antibiotiques fungiques, vitamines, lugol i. v. en solution dans l'Hyposulfène durant deux mois, Cortisone (100 mg par jour pendant 20 jours), Rimifon (200 mg. pendant plus de deux mois); B. C. G.-thérapie jusqu'à la dose totale de 2 g. (0,200 g. par semaine p. o.).
Ces diverses médications ont pu freiner l'évolution des lésions en surface, tout au moins durant les deux premières années mais elles n'ont pu empêcher leur évolution en profondeur.
En 1952, quelques-uns des médaillons siégeant sur le tronc s'infiltrent et s'ulcèrent; de nouvelles nodosités apparaissent sur le visage; les adénites augmentent de volume.
De mai à septembre 1953, des médaillons similaires envahissent progressivement les membres. Les lésions thoraciques s'étendent rapidement. Le visage se recouvre de nouveaux éléments ulcérocroûteux, végétants et nodulaires qui réalisent une vaste nappe très profondément infiltrée, entraînant une occlusion palpébrale. Une collection s'ulcère à la racine du nez. Les adénopathies sousmaxillaires et cervicales deviennent monstrueuses. Le malade prend un aspect hideux.

Antihydral®

gegen Hyperhidrosis
13% Hexamethylentetramin
Tube mit ca. 70 g

Antihydral „M"®

gegen Dermatomykosen und Hyperhidrosis
10% Schwefel + 10% Hexamethylentetramin
Tube mit ca. 70 g

Information

Antihydral Milde Gerbung der Haut durch gesteuerte Formalinabspaltung. Desinfizierende Wirkung und damit rasche Desodorierung. Lokale Anwendung, keine Allgemeinwirkungen.

Antihydral „M" Spezifischer antimykotischer Effekt, gleichzeitig Beseitigung der für Mykosen ursächlich bedeutungsvollen übermäßigen Schweißabsonderung.

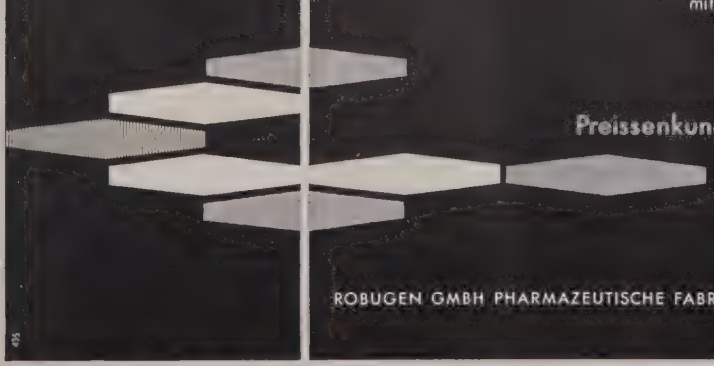
ARZNEIMITTEL ROBUGEN ESSLINGEN/N

gegen
Ekzeme

Munitren®

0,5%ige, fettfreie
Hydrocortisonsalbe
mit Mehrfach-Effekt
Antiekzematös
Antimykotisch
Antibakteriell

Preissenkung!
5g DM 2.20
20g DM 6.65
o.U.M.A.T.



ROBUGEN GMBH PHARMAZEUTISCHE FABRIK ESSLINGEN/N
ROBUGEN

EMPFEHLENSWERTE BÜCHER UNSERES VERLAGES

Hans Alm

Einführung in die Mikrowellen-Therapie

Für die medizinische Praxis, Krankenhäuser und Kliniken das bisher fehlende Fachbuch und Nachschlagewerk
1958, Format DIN A 5, 176 Seiten, 102 zum Teil vierfarbige Abbildungen, in Ganzleinen mit Goldprägung, mehrfarbiger Schutzumschlag, DM 18,80

Hans-Joachim Wolf

Die Krankheit Friedrichs III.

und ihre Wirkung auf die deutsche und englische Öffentlichkeit
Die Reaktion der Öffentlichkeit auf ein bestimmtes zeitgenössisches Ereignis nach historischem Quellenmaterial und umfangreicher medizinischer Literatur.
1958, Format 17×24 cm, 168 Seiten, broschiert DM 15,20, Halbleinen DM 16,80

Ärztliche Forderungen an den neuzeitlichen Krankenhausbau

2. erweiterte Auflage
Vorträge bedeutender Berliner Kliniker und berufener Fachleute über die bauliche und technische Ausgestaltung eines modernen Krankenhauses, gehalten im Rahmen des Instituts für Krankenhausbau (Prof. Peter Poelzig) an der Technischen Universität Berlin unter Leitung von Prof. Dr. E. Gohrbandt mit einigen wesentlichen Ergänzungen außerhalb der Vortragsreihe.
1958, 200 Seiten, mit zahlreichen Illustrationen und Zeichnungen, Format 17×24 cm, Halbleinen DM 18,80

H. Löhe und E. Langer, Berlin

Die Dermatologen deutscher Sprache

Bio-bibliographisches Verzeichnis, 1955, 392 Seiten, Kunstleder DM 24,—

G. Gumpesberger

Die Syphilis des Kindes

mit einem Vorwort von Prof. Dr. J. Tappeiner, 1956, 112 Seiten, 14 Abbildungen, broschiert DM 6,80

H. Tronnier

Über die UV-Reaktion an der menschlichen Haut

1957, 120 Seiten, 41 Tabellen, 109 Abbildungen, broschiert DM 9,60

H. Hermann

Pathologische Histologie des peripheren vegetativen Nervensystems

1956, 132 Seiten, 50 Abbildungen, Leinen DM 27,60

Kalziumstoffwechselstörungen bei Menschen und Tieren

Vergleichende Medizin (I. Kolloqium v. 4. 7. bis 5. 7. 1958 in Berlin-Dahlem)
Mit Beiträgen von Bartelheimer-Berlin, Eger-Göttingen, Koch-Berlin, Oyaert-Gent, Prader-Zürich, Renk-Berlin, Schmitt/Rohde-Berlin, Schütte-Berlin, Zipf-Berlin.
1959, 92 Seiten, 56 Abbildungen, Format 17 × 24 cm, broschiert DM 9,80

BERLINER MEDIZINISCHE VERLAGSANSTALT GROSSE

De septembre 1953 à mai 1954, après un traitement associant solution de *Milian* et *Thiuramul* onguent, on observe une amélioration très sensible des lésions de surface au niveau du tronc, avec disparition du parasitisme épidermique. Cependant l'aspect du visage ne se modifie guère.
A partir de Juin 1954 l'état cutané de la face s'aggrave encore; les adénites sous-maxillaires et cervicales atteignent un volume considérable. Les altérations cutanées du tronc qui s'étaient effacées redeviennent évolutives et reprennent les mêmes caractères qu'avant l'amélioration constatée.
En septembre 1954, la situation s'aggrave. Tout le corps ou presque, se trouve envahi de lésions tellement exubérantes qu'elles échappent à toute description.
Parallèlement, l'état général s'altère; l'amaigrissement devient extrême, le psychisme se détériore profondément. Le malade meurt cachectique le 17 novembre 1954, agé de 13 ans.
Il convient de noter que durant la phase de régression, en février 1954, on pratique une P. B. F. qui révèle des „lésions importantes d'hépatite graisseuse avec systématisation péri-portale de la stéatose. Pas de cirrhose appréciable". *(Dr. J. Mussini-Montpellier).*

Autopsie. — Collection purulente importante siègeant au niveau des muscles pectoraux. Ostéo-nécrose de sternum. Volumineuses adénites suppurées dans les territoires superficiels et profonds intéressant les ganglions inguino-crural droit, mammaires internes, médiastinaux et mésentériques. Foie volumineux et mou. Rate congestive. Pas de périviscérite.

Parasitologie — le plus ganglions mésentériques, inguino-cruraux et les râclures d'os sternal, renferment de l'Achorion. Le champignon est retrouvé sur les frottis obtenus par apposition de rate. (P. A. S.) "L'inoculation au cobaye d'un broyat de ganglion mésentérique provoque une tuberculose expérimentale".

Histologie (Dr. Streit). — Ganglion mammaire. — "L'architecture du ganglion est presque complètement détruite. Il existe en effet une fonte nécrotique de la majeure partie du parenchyme lymphoïde. En bordure des zones nécrotiques, on trouve quelques formations rappelant les follicules de koester; on voit peu de cellules épithélioïdes, des cellules géantes du type à corps étranger, et aussi du type *Langhans*. Au sein des foyers nécrotiques et surtout dans les formations folliculaires, les filaments mycéliens sont mis en évidence au *Giemsa*".
Ganglion mésentérique. — "Fonte nécrotique importante, rappelant l'image précédente, mais nécrose en masse de presque tout le ganglion, endiguée dans une coque scléreuse. On ne retrouve pas les formations tuberculoïdes. Présence d'éléments mycéliens, en groupe ou isolés, sur les bords de la zone nécrotique".
Thymus. — "Le parenchyme thymique montre de nombreuse plaques de nécrose au centre desquelles on retrouve des filaments mycéliens".

Observation No IV

Boua . . . Fedjria, musulmane agée de 20 ans, est hospitalisée à la Clinique de Dermatologie d'Alger en mars 1953. Le début de son affection remonte à quatre ans. Il a été marqué par l'apparition d'une desquamation du cuir chevelu et de lésions érythémato-squameuses prurigineuses de la face. En l'espace d'un an, ces lésions envahissent progressivement le cou, le tronc, les membres, tandis que se développent des tubercules, des nodosités et que se constituent des altérations unguéales.

L'examen montre une éruption érythémato-squameuse lichénifée intéressant la totalité du visage, du cou, du tronc et des membres supérieurs. Les membres inférieurs sont recouverts de vastes nappes squameuses à bordure érythémato-vésiculeuse, laissant entre elles de zones de peau saine. Il existe une hyperkératose surtout marquée au niveau des plis, des poignets de la face dorsale des mains et du cou de pied.

Le cuir chevelu, qui est le siège d'une alopécie cicatricielle étendue, est recouvert de squames sèches, furfuracées; les cheveux sont courts, ternes, frisottants. Les sourcils sont dégarnis, les cils rares. Les ongles sont brunâtres, épaissis au niveau de la lunule; le reste du limbe est creusé en selle, strié longitudinalement; le bord libre est effrité.

On note quelques tubercules isolés, de la grosseur d'un petit pois, siégeant sur la queue du sourcil droit, sur la paupière supérieure et la région pré-tragienne gauche. On voit en outre un placard fait de tubercules coalescents légèrement saillants, situés au-dessus de l'arcade sourcillière gauche.

On observe, d'autre part, de volumineuses collections sous-cutanées siégeant au niveau du dos, de l'abdomen de la région sous-mammaire gauche; ces collections sont rénitentes, indolentes, mobiles sur les plans profonds.

Il existe un prurit important avec lésions de grattage sur les plages de peau lichénifiée. Pas de fièvre. Pas d'adénopathie. Rate légèrement augmentée de volume. Etat général non altéré.

De nombreuses explorations biologiques ont été effectuées. Retenons sans plus, une éosinophilie sanguine (10 %), une gamma élevée à l'électrophorèse, des signes de souffrance basilaire et corticale à l'électroencéphalogramme. La vitesse de sédimentation globulaire n'est pas augmentée. La ponction-biopsie du foie ne montre rien d'anormal. Métabolisme basal et activité oestrogénique: normaux.

Parasitologie (Dr. Catanei). — "Les parasitisme pilaire est nettement du type ectothrix mégaspore; les colonies revêtent sur gélose glucosée de *Sabouraud* l'aspect de Tr. verrucosum, type albumé. Le même champignon est retrouvé sans les squames de la peau et au niveau des ongles, dans le pus amicrobien des collections hypodermiques et au sein des tubercules prélevés."

Le conduit auditif externe gauche, le tympan droit qui est recouvert d'un enduit blanchâtre et adhérent, sont également parasités. Par contre les cils et les sourcils ne le sont pas, de même que les muqueuses qui sont du reste cliniquement indemnes.

L'hémoculture sur *Sabouraud* est négative.

De fréquentes recherches n'ont pu mettre en évidence le Bacille tuberculeux au sein des diverses lésions observées.

Histologie (Dr. Streit). — Parcelle cutanée en bordure d'une plage parasitée. — "Epiderme acanthosique, fortement parakératosique; nombreux foyers de spongiose. Dans le derme superficiel infiltrat lympho-histiocytaire en traînées et autour des vaisseaux".

Tubercule. — "Epiderme atrophique. Le derme montre de nombreuse formations nodulaires justaposées qui sont constituées par des amas de filaments mycéliens autour desquels se trouve un infiltrat lympho-histiocytaire. Accolées à chaque amas filamenteux, il existe des cellules géantes dont le cytoplasma fait corps avec l'amas mycélien. Autour de toutes ces formations se voit une sclérose d'endiguement".

Collections hypodermiques. — "Elles comprennent trois zones concentriques: l'une centrale, l'autre moyenne, l'autre périphérique. La zone centrale

est une cavité contenant des débris nécrotiques amorphes et des polynucléaires très altérés; au sein de cette nécrose, le P. A. S. permet de retrouver les filaments mycéliens. La zone moyenne est constituée par un infiltrat fait de cellules géantes et de cellules histiocytaires. Les cellules géantes polycariées sont type à corps étranger; l'une d'elle, monstrueuse, renferme un très grand nombre d'éléments mycéliens. Les cellules histiocytaires ont un cytoplasme pâle, spumeux, très large, contenant un noyau arrondi central ou périphérique. Cet infiltrat est silloné de travées fibrobastiques au sein desquelles on voit des lymphocytes et quelques plasmocytes. Enfin la zone périphérique est une coque conjonctive scléreuse délimitant plus ou moins parfaitement la collection; elle renferme quelques néo-vaisseaux et de rares éléments cellulaires provenant de la zone moyenne sous-jacente".

Examens biologiques. — Epidermo et intradermo-réaction á la trichophytine: négatives. Réaction de *Prausnitz-Küstner:* positive. Recherche des anticorps anti-trichophytiques dans le sang (Melle Allinne): positive suivant les réactions de *Hecht* et de *Kolmer* (antigène utilisé: trichophytine). B.C.G.-réaction: positive. B. W., *Kahn, Kline:* négatifs.

Les préparations iodées et acides classiques, ainsi que les médications antifongiques spécialisées en France (Fongéryl, Mycodécyl, Astérol, Thiuramyl) sont utilisées chez cette malade. Seul le Thiuramyl donne des résultats tangibles puisqu'il permet d'obtenir la disparition presque complète des lésions superficielles; cependant quelques éléments nummulaires épars sur le corps, le cuir chevelu, les cheveux et les ongles, restent parasités.

Il est d'autre part procédé à l'exérèse chirurgicale de la presque totalité des foyers profonds, et l'on administre, comme médications générales, du lugol associé à de l'hyposulfite de soude pendant 3 mois, ainsi que des sulfones (Cimédone-fer: 1,50 g.) durant six mois, vitaminothérapie. Au cours de ce traitement apparaissent d'autres tubercules et une nouvelle collection hypodermique. Le cuir chevelu n'a jamais été irradié, le parasitisme pilaire persiste. Après quinze mois d'hospitalisation la malade quitte le service. Elle est sans doute améliorée mais non guérie.

Observation No V

Ham . . . Mohamed est hospitalisé à la Clinique de Dermatologie le 29 novembre 1948 à l'âge de 16 ans pour des lésions cutanées qui évoluent depuis deux ans. Le début s'est manifesté par une desquamation du cuir chevelu. Des lésions érythémato-squameuses apparaissent ensuite sur le visage, le cou et les épaules; elles s'étendent rapidement, envahissant la peau dans son intégralité et réalisant en six mois une érythrodermie.

L'examen montre alors une exagération du quadrillage cutané et des saillies papillaires avec rougeur et hyperkératose généralisée. L'hypertrophie de la couche cornée est extrêmement marquée au niveau des jambes et des avant-bras. Moins accentuée sur le visage et sur la paroi abdominale, l'hyperkératose siège également au niveau des plis. Le cuir chevelu est parsemé de squames blanches, sèches, adhérentes. Les sourcils sont dégarnis. Les ongles sont épais, brunâtres, marqués de ponctuations et de stries transversales.

Il existe un prurit intense avec lésions de grattage et zones d'eczématisation. On note une adénopathie inguinocrurale bilatérale et épitrochéenne droite.

En dehors de ces manifestations cutanées, le malade présente une hypotrophie staturale (1,28 m) avec conservation des proportions, une insuffisance du développment des organes génitaux externes. Larynx infantile. Persistance des car-

tilages de conjugaison des os longs. Le Dr *Huguenin* pense que ces troubles traduisent un état d'infantilisme eumorphique et conseille un traitement par hormones génitales (Gynoestryl, XV gouttes et Stérandryl, 25 mg tous les deux jours). A la suite de ce traitement qui est longtemps poursuivi, les organes génitaux se développent, une ponction-biopsie testiculaire permet de vérifier que la lignée séminale et le tissu leydigien sont normaux; le spermogramme se montre également normal. La taille passe de 1,28 m à 1,60 m. La soudure des cartilages de conjugaison s'effectue. Une encéphalographie gazeuse est pratiquée et ne révèle aucune anomalie. Ainsi ce malade qui conserve une petite taille n'a présenté en fait qu'une "puberté différée".

D'autre part l'état général est bon, le psychisme non altéré.

Du point de vue dermatologique, l'aspect du revêtement cutané ne se modifie guère de 1948 à 1950. Toutefois les altérations unguéales s'accentuent, en particulier au niveau des mains les ongles, dont la table externe s'effrite, montrent une surface ravinée, jaune brunâtre, et deviennent friables.

Par ailleurs, des nodosités hypodermiques apparaissent au niveau du cuir chevelu, de l'oreille, à l'angle axillaire droit, à la face postéro-interne du bras gauche dans la gouttière épitrochéenne droite et dans la région dorsolombaire. Les nodosités, du volume d'un pois à celui d'une noix, sont indolore, rénitentes, mobiles sur les plans profonds.

Elles font maitenant saillie au cuir chevelu, sur les zones claisemées; il en existe, enchassées dans l'épaisseur des nappes hyperkératosiques des membres, que l'on ne découvre qu'à la palpation bien que leur volume puisse atteindre celui d'une noisette.

Au niveau de l'oreille, elles envahissent le conduit auditif externe qu'elles obstruent presque totalement, surtout du côté droit: un examen otoscopique permet de découvrir le tympan, pui paraît recouvert de formations blanchâtres, faisant nettement saillie, de la taille d'une tête d'épingle.

Les adénopathies se multiplient et sont perçues non seulement, dans le territoire inguino-crural, mais aussi dans les régions cervicale et axillaire. Elles sont pour la plupart de la taille d'une noisette; l'une d'elles, au niveau du cou, atteint la grosseur d'une noix. Elles ont tous les attributs d'adénomégalies froides; mais à plusieurs reprises, en cours d'évolution, nous les avons vues se réchauffer et prendre un aspect inflammatoire aigu rétrocédant spontanément en quelques jours. Après de telles flambées ces adénopathies apparaissent plus volumineuses mais revêtent à nouveau un caractère torpide.

Parasitologie. — (Dr. Catanei). En 1950, "le champignon parasite a été vu, à l'examen microscopique, dans les squames des différentes parties du corps et du cuir chevelu, et dans les ongles, sous la forme d'éléments filamenteux. Dans les cultures sur gélose glucosée de *Sabouraud* et dans les poils parasités, des lésions expérimentales chez le cobaye, il revêt les caractères morphologiques d'un Trichophyton à culture faviforme mégasporé. La souche a été de nouveau isolée de poils parasités provenant de la teigne expérimentale. L'étude comparée des caractères culturaux de ce champignon-parasite et des résultats de l'inoculation expérimentale a montré qu'il s'agit de Trichophyton discoïdes *Sabouraud,* 1909".

Chez le malade, le parasitisme des cheveux a toujours revêtu le type ectothrix mégasporé; en 1954, ce parasitisme pilaire disparaît.

Le même champignon est identifié dans le pus amicrobien des collections hypodermiques et au sein des ganglions prélevés.

Il convient de noter aussi que les prélèvements effectués au niveau du scrotum, du conduit auditif externe et du tympan sont positifs. Par contre, les sourcils et la barbe ne sont pas parasités; is en est de même des muqueuses, qui sont cliniquement indemnes.

L'hémoculture sur *Sabouraud* est négative.

Les inoculations profonds au cobaye sont également négatives. Aucun des examens pratiqués ne révèle l'existence de B. K.

Histologie. — (Dr. Streit). — Parcelle cutanée. "Hyperkératose très marquée, hyperacanthose, foyers de spongiose et de parakératose, rares vésicules. Oedème dermique avec infiltrat lympho-histiocytaire".

Nodosité hypo-dermique: "La nodosité est constituée, dans la majeure partie de son étendue, par une plage nécrotique au sein de laquelle le P. A. S. et le *Giemsa* permettent de mettre en évidence de nombreux éléments mycéliens. En bordure de cette plage, on trouve un infiltrat folliculaire tuberculoïde, fait de cellules géantes polycariées et de cellules épithélioïdes assez rares. Il existe, dans les cloisons conjonctives qui séparent les formations folliculaires, un infiltrat à polynucléaires. Enfin, autour de la lésion, s'est constituée une coque scléreuse dense et épaisse".

Ganglion. — "Le parenchyme ganglionnaire est presque complètement nécrosé. Il ne subsiste plus que sa coque conjonctive et une couche d'éléments lymphoïdes et épithélioïdes disposés en un infiltrat continu entre la coque conjonctive et la substance nécrotique centrale. Les éléments mycéliens sont mis en évidence en amas enchevêtrés à la périphérie de la zone nécrosée".

Examens biologiques. — Epidermo et intradermo-réactions à la trichophytine: négatives. Réaction de *Prausnitz-Küstner:* positive, recherche d'anticorps anti-trichophytiques dans le sang (Melle Allinne): *Hecht, Kolmer;* (Antigène utilisé: trichophytine). B.C.G.-réaction: très positive.

On constate, en outre, une hyperleucocytose (15 000 G.B.) avec polynucléose et éosinophilie importante (10 % à 30 %). protéinogramme: gamma très élevée et albumine diminuée. Lipidogramme: chute des lipoprotéines migrant en alpha 1, alpha 2 et A; les glycoprotéines sont normales. Les euglobulines ne sont pas modifiées sur la fiche réticulo-endothéliale de *Sandor* (technique de *Vargues).* La vitesse de sédimentation globulaire n'est pas augmentée.

Les autres examens complémentaires pratiqués systématiquement s'évèrent normaux, en particulier: téléradiographies, test de *Thorn*, métabolisme basal, F. O., E. C. G., E. E. G., ponctionbiopsie du foie.

Ce malade reçoit durant six ans les traitements les plus divers. De très nombreux topiques sont utilisés: préparations acides et iodées classiques, vaseline salicylique à 15 % Mycodécyl, Astérol, Fongéryl, Thiuramyl, acide para-aminobenzoïque à 2 %, Mercryl-laurylé, Biocidan, Multergan en solution aqueuse à 2,5 %, 500 000 U. de fungicidine active, dans 10 gr de lano-vaseline ou bien de carbowax 1500; propionate de sodium associé à oléosorbate; diéthylstilboestrol en pommade à 5 %.

De tous ces produits, seul le Thiuramyl donne des résultats tangibles encore qu'incomplets puisqu'il ne permet d'obtenir la disparation de l'éruption que sur une surface équivalente à 50 % du territoire cutané infesté. L'association oléosorbatepropionate se montre également efficace sur les lésions du conduit auditif externe.

Le cuir chevelu n'a jamais été irradié. Mais après huit ans d'évolution, on note une disparition du parasitisme des cheveux, tandis que persiste celui des squames environnantes. L'onychomycose reste insensible à toutes les thérapeutiques (en particulier iode, sélénium, après meulage ou ramolissement avec carbonate de lithium à saturation aqueuse); l'exérèse chirurgicale des ongles, suivie de traitement anti-fongiques particulièrement intenses reste également inopérante. Les collections hypodermiques sont traitées, les unes par injections in situ de stilbamidine (diamidine aromatique) ou de K-thrombyl en solution huileuse (ménadione), qui permettent d'en obtenir la guérison.

Les médications générales administrées à ce malade ne sont pas moins variées que les traitements locaux; iodure de potassium (3 g par jour, en cures discontinues pendant trois années) solution iodo-iodurée à partie égale avec une solution à 20 % d'hyposulfite de soude (20 cc. i. v. par jour durant trois mois), Iodaseptine puis Iodhéma jusqu'à 6 ampoules par jour, pendant trois mois; Diatox-argentique (3 comprimés par jour durant sept mois); Rimifon (300 mg. par jour pendant deux mois); Isorilone (6 g. par jour durant trois mois); diéthyl-stilboestrol (25 mg. p.o. en un mois); Décylate (jusqu'à 20 g. quotidiens pendant plus de deux mois); Mycostatine (10 comprimés, durant plus de trois mois) hydroxy-stilbamidine (250 mg quotidiens, en perfusion dans 10 cc. sérum jusqu'à la dose totale de 15 grammes); antihistaminiques de synthèse, vitaminothérapie, enfin hormone somatotrope et B.C.G.-thérapie, (200 mg p.o. hebdomadaires jusqu'à la dose totale de 3 g.).

Le Décylate p.o. associé à la diamidine aromatique i. v., et aux applications de Thiuramyl, entraînent une amélioration, mais celle-ci est temporaire et, en définitive, aucune de ces diverses médications n'influence franchement les lésions de surface et ne peut empêcher l'évolutivité du parasitisme en profondeur puisque, en cours de traitement, se développent de nouvelles collections hypodermiques et ganglionnaires.

Notons enfin que, au cours de cette évolution, le malade a présenté des accidents neurologiques et viscéraux.

En mars 1955: deux crises comitiales généralisées à la suite desquelles un E.E.G. montre "une irritation centrale d'allure épileptogène sans signes de localisation corticale ni d'hypertension intracrânienne". L'examen de L.C.R. ne révèle rien d'anormal; en particulier, la recherche du champignon est négative.

En mai 1955: syndrome douloureux abdominal aigu. A l'intervention, on trouve une "péritonite organisée iléo-coeco-appendiculaire". Absence de champignon au niveau des lésions.

En juillet 1955: ictère qui dure trois mois et au cours duquel une ponction biopsie du foie montre des signes de cirrhose insulaire.

La malade quitte le Service le 27 avril 1956.

Observation No VI

Krim . . . Yaya, musulman âgé de 14 ans, est hospitalisé à la Clinique de Dermatologie, en novembre 1954, pour des lésions cutanées évoluant depuis trois ans environ. Le début s'est manifesté par une desquamation du cuir chevelu, accompagnée d'une chute de cheveux. Peu après, le visage se recouvre de plaques érythémato-squameuses qui gagnent progressivement les membres supérieurs, le tronc et les membres inférieurs. Au bout d'une année, le revêtement cutané est presque totalement envahi; c'est alors qu'apparaissent des tubercules, des éléments verruqueux, des placards végétants ainsi que des lésions unguéales.

Après trois mois d'évolution, l'éruption est pratiquement généralisée, érythrodermique, mais elle ne présente pas partout le même aspect.
Au visage la peau est érythémateuse, la desquamation furfuracée. Dans leur ensemble les lésions sont squameuses et lichénifiées, ayant par endroits l'apparence d'un enduit plâtreux. L'hyperkératose est surtout marquée au niveau du cou, de l'abdomen, des bras, des cuisses et s'accentue encore sur les avant-bras, les fesses, les jambes et sur les plis des membres. Au cou-de-pied se voient des éléments verruqueux. Il existe une kératodermie palmo-plantaire.
En quelques points du corps, mais plus particulièrement sur le visage, on note la présence d'éléments tuberculeux et végétants, lenticulaires, nummulaires ou en placards.
Enfin, au niveau du cou, des épaules et des poignets on perçoit des nodules dermo-hypodermiques du volume d'une noisette, de consistance ferme, mobiles sur les plans sous-jacents.
Le cuir chevelu est le siège d'une alopécie cicatricielle diffuse plus franche sur le vertex, qui montre une desquamation lamelleuse et de nombreux cheveux clairsemés, ternes, courts, ou cassés au ras des orifices pilaires. Les zones pariétales et occipitales sont recouvertes d'une chevelure plus abondante, d'aspect frisottant. Les sourcils sont presque totalement dégarnis mais les cils sont indemnes. Les ongles dont le bord libre est effrité, sont extrêmement épaissis.
Le prurit est intense et l'on observe de nombreuses lésions de grattage. On note une poly-micro-adénopathie inguinale bilatérale; dans la région cervicale droite on perçoit un ganglion du volume d'une noix, ferme, mobile, indolore.
En dehors de ces manifestations cutanées, le malade présente: une hypotrophie staturale (1,28 m) avec proportion gynoïde (morphogramme de *Decourt* et *Doumic*), sans retard important de l'ossification. (On note seulement des signes radiographiques qui témoignent d'un certain retard de l'évolution dentaire.)
Des explorations complémentaires sont pratiquées: la diminution du taux des 17-cétostéroïdes urinaires, est particulièrement appréciable en ce qui concerne la fraction gonadique du groupe des glycuro-conjugués; encéphalographie gazeuse (Dr. *Bouanneau*), électro-encéphalogramme *(Dr. Susini)*, sont à la limite de la normale. La biopsie testiculaire montre une "altération des deux lignées séminale et leydigienne".
Un traitement hormonal est conseillé par le Dr. *Huguenin:* Gynoestryl (V, X, XV gouttes par cures de 45 jours) associé à Stérandryl (25 mg 2 fois par semaine) et à vitamine B 12 p.o. (60 gamma). Il s'agit là encore d'une "puberté différée".
Le psychisme est intact; l'état général bien conservé.
Notons enfin qu'une ponction-biopsie du foie a été pratiquée chez ce malade au moment de son entrée dans le Service; elle s'est avérée normale.

Parasitologie. — (Dr. Catanei). — "Les cheveux parasités, suivant le type ectothrix mégasporé, fournissent une souche à colonies glabres discoïdes, montrant à certains repiquages une pigmentation abricot. A partir des squames du corps qui contiennent des filaments mycéliens, le même type culturel est isolé. Le pus d'un nodule dermique donne des colonies pigmentées. Les souches conservent dans l'ensemble le type discoïdes, tout en présentant parfois une tendance plus ou moins durable à prendre dans quelques repiquages certains caractères du type album; elles peuvent être ramenées en définitive à une seule espèce: Trichophyton verrucosum Bodin, 1902."
Le même champignon est retrouvé au sein des divers types de lésions présentées par le malade en cours d'évolution. De plus, les prélèvements effectués au niveau

du conduit auditif externe et des organes génitaux sont positifs; par contre, les muqueuses et les tympans, cliniquement indemnes, ne sont pas parasités.

Hémoculture sur milieu d'épreuve de *Sabouraud,* négative.

L'inoculation au cobaye, par voie péritonéale, du pus de la nodosité apparue au cours d'évolution ainsi que du ganglion n'a provoqué aucune lésion.

Par ailleurs le B.K. n'a jamais été décelé au sein des diverses lésions que présente le malade.

Histologie. — (Dr. Streit). — Tubercule. — "L'épiderme hyperacanthosique ne présente aucune érosion ni surinfection de surface. Au sein du derme superficiel, présence d'un débris épithélial malpighien appartenant vraisemblablement à une gaine pilaire, du fait que l'on retrouve une parcelle du muscle arrecteur. Cette formation kératinienne subit une nécrose purulente qui suscite à l'entour une réaction giganto-cellulaire du type à corps étranger. On distingue avec difficulté la présence de quelques éléments mycéliens, qui prennent peu le colorant. Plus profondément, il existe un nodule inflammatoire au contact de canaux sudoripares, constitué par des histiocytes, des cellules géantes du type *Langhans* et une couronne plasmocytaire. Ce nodule inflammatoire n'est centré par aucune débris kératinien, ni aucun vestige épithélial. Plus profondément encore, il existe, au contact d'un peloton sudoripare, un petit foyer inflammatoire dont la structure est assez voisine de celle du précédent, mais au sein duquel les lymphocytes remplacement les plasmocytes".

Tubercule végétant. — "L'épiderme très végétant envoie de volumineux bourgeons dans le derme sous-jacent. Il existe de multiples cavités, de taille variable, parfois profondément situées au sein de ces bourgeons et qui contiennent peu de sérosité, mais de très nombreux polynucléaires à noyaux souvent picnotiques. Le derme est envahi dans sa totalité par un infiltrat très dense, constitué de lymphocytes, de plasmocytes et d'histiocytes. En certains endroits apparaissent des cellules géantes de type *Langhans* qui se groupent en foyers plus ou moins volumineux; mais nulle part ne se trouvent réalisées de formations folliculaires tuberculoïdes. La coloration de *Giemsa* et le P. A. S. permettent de localiser des filaments mycéliens à l'intérieur des cavités intra-épidermiques, dans les nodules giganto-cellulaires, où on les reconnait dans le cytoplasme des cellules de *Langhans,* et aussi au sein de zones de nécroses du derme papillaire".

Intradermo-réaction à la trichophytine. "On note trois anomalies: un infiltrat périvasculaire fait de lymphocytes et de polynucléaires, surtout une picnose nucléaire avec essaimage à distance des débris chromatiniens; enfin des lésions vasculaires, endothélite, altération fibrinoïde de la paroi allant en certains points jusqu'à la rupture du vaisseau. En somme, image de capillarite allergique".

Ganglion: "L'architecture ganglionnaire est partiellement remaniée par une sclérose disséquante réalisant de vastes travées fibreuses allant de la corticale à la médullaire. Il existe des nodules inflammatoires constitués au centre par un amas de cellules géantes, le plus souvent de type *Langhans,* en périphérie par une couronne de plasmocytes. En un point s'observe une nécrose purulente au sein de la formation nodulaire: les filaments mycéliens, visibles sur la coloration au P. A. S. sont situés au niveau des amas giganto-cellulaires".

Apposition ganglionnaire (*Dr. Alcay*). — "Très nombreux plasmocytes binuclées, multiples cellules géantes dont quelques-unes sont de taille énorme, contenant jusqu'à 30 noyaux; cellules réticulaires. Nombreux filaments mycéliens. Absence de Bacille de *Koch.*"

Examens biologiques. — Epidermo et intradermo-réaction à la trichophytine: négatives. Réaction de *Prausnitz-Küstner:* négative. Recherche d'anticorps anti-trichophytiques dans le sang (Melle Allinne), *Hecht* et *Kolmer:* négatifs. (Antigène utilisé: trichophytine); des réactions sont devenues positives au cours d'évolution pour redevenir ensuite négatives. Tuberculine et B.C.G.T.-réaction: négatives. B.W., *Kahn, Kline,* Test de *Nelson*, négatifs. Hyperleucocytose atteignant parfois 30 000 G.B., avec polynucléose et éosinophilie allant jusqu'à 30 %. Vitesse de sédimentation des hématies, augmentée.

Electrophorèse: gamma très élevée, alpha 2 discrète, albumine d'abord diminuée redevenant suite normale.

De novembre 1954 à janvier 1958, ce malade reçoit les traitement les plus variés. De très nombreux topiques sont utilisés: vaseline salicylique à 10 % et à 20 %, préparations acides et iodées classiques; divers antidermatophytiques spécialisés en France: Fongéryl, Myocédécyl, Thiuramyl, Astérol qui déclenche un début d'encéphalopathie toxique (tics, tremblement, mouvements choreiformes). D'autres médications sont utilisées: Stérosan, Laury-cuivre, de nombreuses préparations possédant à divers titres des propriétés anti-fongiques (Mercryl-laurylé et Biocidan, pommade au Distilbène, Fungicapryl; acide paraminobenzoique, acide gallique, fuschine de Castellani, chrysarobine, solution sulfocalcique). En dehors de ces diverses préparations, on emploie pour les ongles, l'association de carbonate de lithium à l'acide gallique (onychophytex) ou au sélénium. On utilise fréquemment pour les conduits auditifs externes, du propionate de sodium associé à un détergent (oléosorbate).

Certains de ces traitements exercent une action favorable transitoire. Seul le thiuramyl permet d'obtenir au bout de trois mois le nettoyage presque complet des plages parasitées; ce progrès satisfaisant persiste au cours de 1955. Cependant l'activité du disulfure de tétra-méthyl-thiuram s'épuise et l'affection reprend progressivement son cours en 1956.

Le cuir chevelu n'a jamais été irradié; mais le parasitisme des cheveux disparaît spontanément en janvier 1956, tandis que persiste celui des squames environnantes. L'onychomycose reste insensible à toutes les thérapeutiques, y compris la radiothérapie (1200 r en plusieurs séances. A l'exclusion de l'auriculaire gauche sur l'ongle duquel le Dr. *Blondeau* administre la dose unique de 1300 r); et l'exérèse chirurgicale des ongles, suivie d'un traitement antifongique prolongé (acide gallique).

Les médications générales administrées à ce malade sont tout aussi variées que les traitements locaux: iodure de potassium et iodhéma i. v., acide undécylinique p.o. (Décylate à 0,40 g: jusqu'à p.j. durant six mois). Mycostatine (10 comprimés p.j. pendant trois mois), sulfones, Rimifon et Isorilone, respectivement durant quatre mois; hydroxystilbamidine (jusqu'à la dose totale de 8 g, à raison de 250 mg i. v., quotidiens), cystine qui, associée au décylate et au Thiuramyl a donné une amélioration transitoire, enfin diverses vitamines, antibiotiques et corticothérapie, hormone somatotrope.

Ces médications qui en fait n'influencent guère les lésions de surface, n'empêchent pas davantage l'évolutivité du parasitisme en profondeur, puisqu'en cours de traitement on voit de développer: en octobre 1955 une collection hypodermique grosse comme une noix à la base de l'index droit, au cours de 1956 de nouveaux ganglions sous-maxillaire et sus-claviculaire gauche, à type d'adénomégalie froide, de la taille d'un oeuf, à partir de 1957 de nombreux éléments isolés tuberculeux et tuberculo-végétants. La nodosité digitale guérit à la suite

d'injection in ditu de K-thrombyl en solution huileuse (50 mg par jour pendant 20 jours). Les adénites sont traitées chirurgicalement. Les tubercules restent rebelles aux thérapeutiques, surtout au niveau du visage où ils s'agglomèrent en placard.

Notons enfin, qu'au cours de cette longue évolution, nous avons observé chez ce malade des troubles neurologiques, une atteinte hépatique et des modifications biologiques.

Au point de vue neurologique, il a présenté en avril 1957 des phases d'agitation psychomotrice qui sont rentrées progressivement dans l'ordre. Or les électro-encéphalogrammes (*Dr. Susini*), pratiqués en série et qui étaient à la limite de la normale au début de l'hospitalisation, devinrent pathologiques en 1956 témoignant d'une souffrance cérébrale diffuse. Les signes d'irritation basilaire se sont localisés progressivement et on pris un caractère nettement épileptogène à l'acmé de la période d'agitation au décours de l'année 1957.

Au point de vue hépatique, il n'y eut point de manifestation clinique; c'est seulement la ponction-biopsie du foie systématiquement pratiquée qui, normale en janvier 1955, nous a révélé en janvier 1956 une "image de cirrhose insulaire".

Au point de vue biologique, il est apparu un certain parallélisme entre le taux des anticorps anti-trichophytiques dans le sang circulant et l'évolution des adénopathies, des troubles neurologiques et de la réactivité cutanée aux intradermo-réactions et à la trichophytine. De fait, ces anticorps inexistants au début, n'ont été décelés qu'à l'acmé des épisodes ganglionnaires et de la souffrance cérébrale; c'est en même temps que la biopsie d'une I. D. R. à la trichophytine (cliniquement négative) a permis de retenir la marque histologique de l'allergie vasculaire; cette image a fait place au décours de l'évolution, à celle d'un état inflammatoire banal avec infiltrat périvasculaire polymorphe à lymphocytes, plasmocytes, polynucléaires et oedème du corps papillaire.

En définitive, le malade quitte le Service le 7 janvier 1958, avec un état cutané plus grave qu'à son entrée à l'hôpital.

Il est rehospitalisé en avril 1959 et soumis à un traitement par Griséofulvine. Le bilan de l'observation au cours de cette deuxième hospitalisation peut-être résumé comme suit:

Examen clinique. — Lésions encore plus florides que lors de la première hospitalisation.

Etat érythrodermique, avec vastes nappes kératosiques.

Nombreux tubercules dont certains sont réunis en placards végétants au niveau du visage, du cou, de la poitrine et du dos.

Grosse nodosité hypodermique dans la région sous-pectorale droite.

Pachyonychie interessant tous les ongles.

Adénite prétragienne fistulisée. Adénites axillaire gauche, sus-claviculaire droite et inguinales.

Parasitologie — Présence de Tr. verrucosum au niveau de toutes les lésions superficielles et profondes.

Traitement par la Griseofulvine et resultats: Vaseline, salicylique, qui permet de réduire les nappes d'hyperkératose.

Puis Griséofulvine: 1,50 g. p. j. pendant 2 mois, 1 g. p. j. les 3 mois suivants. Aucun topique antifongique n'est appliqué durant le traitement.

Au bout de 2 mois, on note l'effacement des lésions superficielles sur de vastes surfaces, l'atténuation ou la fonte des éléments tuberculeux et tuberculo-végé-

tants, la disparition des nodosités hypodermiques, de la pachyonychie et des adénites. Le cuir chevelu prend un aspect normal.
Après 4 mois de traitement tous les lésions ont pratiquement disparu. Tout au plus perçoit-on encore quelques éléments tuberculeux, mais les prélèvements effectués en surface comme en profondeur, même au niveau de ces lésions tuberculeuses résiduelles, ne montrent plus de champignons parasités. Tr. verrucosum persiste encore exclusivement au niveau de débris unguéaux.
Après 5 mois de traitement, disparition de tout parasitisme; le malade peut être considéré comme guéri. Cependant la médication est poursuivi durant un mois encore par mesure de sécurité.
Après 6 mois de traitement, le malade est guéri, et quitte le Service.

Observation No VII

Cher . . . Mohamed, musulman âgé de 35 ans, nous est adressé par le Dr. Le *Cat* le 28 janvier 1958, pour une affection cutanée qui évolue depuis 15 ans. Des lésions desquamatives du cuir chevelu avec chute de cheveux marquent le début de l'affection. Une éruption érythémato-squameuse apparait ensuite sur le visage, qui envahit progressivement le tronc, les membres, et se généralise en un an. En 1957, naissent de multiples tubercules et nodosités s'accompagnant d'adénopathies, tandis que se constitue un état éléphantiasique du membre supérieur droit.
A l'examen on note une lichénification diffuse avec multiples lésions de grattage dues à un prurit féroce: cette lichénification est plus accentuée au niveau de la nuque, du dos et des membres inférieurs.
De nombreuses nodosités sont essaimées sur le corps, en particulier sur le visage, sur le cuir chevelu qui est déglabré et profondément infiltré. Ces nodosités dont la grosseur varie de celle d'un pois à celle d'une noix sont dures, mobiles sur les plans profonds et indolores.
Il existe deux collections beaucoup plus importantes: l'une rénitente, occupe la région parotidienne gauche, l'autre, d'aspect inflammatoire, fluctuante, se voit dans la région massetérine droite.
La région temporale droite est recouverte d'un placard exulcéro-croûteux et végétant débordant sur la région frontale.
Le membre supérieur droit est éléphantiasique. Il est le siège d'infiltrats et de collections hypodermiques dont certaines se sont ouvertes à la peau, faisant place à des ulcérations. L'avant-bras est comme enveloppé d'éléments confluents squamo-croûteux et végétants.
Les cheveux sont rares, courts et ternes. Les cils, les sourcils, la barbe sont dégarnis. Tous les ongles sont altérés, de couleurs brunâtre; les uns sont très épaissis, les autres ont une table externe ravinée, parfois effondree, un bord libre friable; aux orteils existe une onychogriffose des plus marquées. Les muqueuses sont indemnes.
On observe de volumineuses adénites inflammatoires, dont certaines sont fistulisées, en particulier dans les régions cervicales, sous-maxillaire et axillaire droite.
L'état général est bien conservé, il n'y a pas de température. Le psychisme parait fruste et l'examen révèle l'existence d'une psychose du réprouvé.
Examens paracliniques — Epreuves hépatiques troublées; tests de floculation fortement positifs; cholestérol abaissé (0,95 ‰). B. B. F.: "parenchyme histologiquement normal; quelques cellules inflammatoires dans les sinus intralobulaires" E. E. G.: normal. Les radiographies du squelette ne montrent pas de lésions.

Parasitologie — (Dr. Catanéi). — Parasitisme pilaire inexistant. Présence d'éléments mycéliens dans les squames du tégument. Les colonies sur gélose glucosée de Sabouraud sont faviformes; elles présentent les caractères culturaux de Tr. verrucosum.
Le même champignon est retrouvé au sein des placards végétants, des tubercules, des nodosités, des collections suppurées hypodermiques et des ganglions.
Les prélèvements effectués au niveau du scrotum, du fourreau, du gland et du conduit auditif externe sont positifs.
Hémoculture sur *Sabouraud* négative.
L'inoculation à l'animal par voie veineuse et péritonéale de pus de lésions profondes, donne lieu, au bout de trois mois, au développement d'une nodosité sous-cutanée de la taille d'une noisette qui se fistulise. L'examen du pus de cette collection permet de mettre en évidence, au P. A. S., de très nombreux filaments mycéliens, luxuriants ayant les caractères morphologiques des éléments observés au sein des lésions du malade.
D'autre part le Bacille tuberculeux n'est décelé ni chez celui-ci, ni chez l'animal d'expérimentation.

Histologie — (Dr. Streit). — Tubercule et lésion végétante: "Epiderme végétant, hyperplasique et hyper-acanthosique; couche cornée très épaisse, parfois parakératosique, contenant des goutelettes de sérosité; dans quelques bourgeons épithéliaux intercapillaires, se creusent les abcès à polynucléaires. Derme très épaissi, scléreux dans son ensemble. Au niveau du corps papillaire, on note de nombreux vaisseaux dilatés et un filtrat périvasculaire lympho-histio-plasmocytaire, avec quelques polynucléaires, des cellules géantes de type à corps étranger et de type *Langhans*. On retrouve cet infiltrat, plus nettement plasmocytaire, au niveau des vaisseaux du derme moyen et profond, autour des glandes surodipares. Disparition complète des glandes sébacées, atrophie des formations pilaires, mais persistance des glandes sudoripares. Le P. A. S. révèle, au sein du corps papillaire et des abcès à polynucléaires, des filaments flexueux et des éléments levuriformes".
Nodosités: "Il existe deux foyers inflammatoires suppuratifs, l'un situé dans le derme superficiel, l'autre dans le derme profond et l'hypoderme. Le foyer le plus volumineux est le foyer hypodermique. Il est constitué par trois zones: une zone centrale contenant une substance nécrotique et des polynucléaires; une couche de cellules histiocytaires avec nombreuses cellules géantes de type à corps étranger le plus souvent, ou bien de type *Langhans;* au-delà, des lymphocytes et des plasmocytes bordant la lésion. Le foyer superficiel présent à peu près le même aspect, mais la disposition concentrique est beaucoup moins nette. Les champignons sont mis en évidence par le P. A. S. dans le foyer hypodermique; ils revêtent l'aspect filamenteux dans la couche histiocytaire, et affectent une forme raccourcie et élargie au sein de la zone nécrotique.
Notons enfin, en un point du corps papillaire, une réaction giganto-cellulaire tuberculoïde, centrée sur un bourgeon épithélial, en voie de destruction; et en un autre point, un infiltrat à plasmocytes et à cellules géantes sans follicules tuberculoïdes organisés".
Collection dermo-hypodermique suppurée: "Volumineux abcès creusé dans le derme profond et l'hypoderme. On distingue de dedans en dehors une très large zone centrale nécrotique contenant de très nombreux polynucléaires, une couronne faite d'histiocytes, de cellules géantes multicariées (type à corps étranger et *Langhans*) et de lymphocytes, enfin une densification scléreuse périphérique amor-

çant une ébauche de coque conjonctive. La coloration au P. A. S. met en évidence la présence de mycélium dans la zone histiocytaire et parfois au sein des plasmodes multicariés".

Ganglion: "Sclérose dense envahissante, qui aboutit au morcellement du parenchyme ganglionnaire. Au niveau de l'ilôt lymphoïde le plus volumineux, on constate une nécrose centrale qui n'offre aucune similitude d'aspect avec la nécrose caséeuse. Il existe en effet: au centre, des polynucléaires altérés, autour, une substance nécrotique fortement éosinophile, plus en dehors, une couche de cellules lymphocytaires, histiocytaires et plasmocytaires. Absence de cellules géantes: Les filaments mycéliens visibles au P. A. S., sont situés au niveau de la couche cellulaire histio-lymphocytaires, au contact de la zone de nécrose. Certains sont levuriformes; d'autres, plus rares, ont gardé leur constitution filamenteuse. Ce dernier aspect est mieux perçu sur les adénogrammes."

Intradermo-réaction à la trichophytine: "Le derme montre des lésions de capillarite allergique. Les vaisseaux sont dilatés ou thrombosés. Quelques-un présentent une turgescence fibrinoïde de leurs parois. On note, en certains points, une image d'endothélite, ou plus rarement la rupture des parois vasculaires. L'infiltrat, très abondant, diffus, intéressant même l'hypoderme, est constitué presque uniquement de polynucléaires. La picnose est intense, réalisant une 'poussiere noyaux' qui environne les vaisseaux lésés. Cette image d'allergique vasculaire est caractéristique."

Examens Biologiques — Intradermo-réaction à la trichophytine cliniquement négative. Recherche des anticorps antitrichophytiques dans le sang (Melle Allinne): *Hecht*, +++, *Kolmer*, +++, B. C. G. réaction: négative, B. W. +++ et *Kline* ++. Teste de *Nelson* positif à 100 %. On constate en outre une hyperleucocytose autour de 10.000 G. B. avec polynucléose et éosinophilie importantes oscillant entre 15 % et 25 %. La vitesse de sédimentation globulaire est augmentée (1ère heure 100 mm, 2ème heure: 110 mm., 24ème heure: 125 mm). Electrophorégramme: gamma monstrueuse, alpha 2 élevé, albumine très diminuée.

Divers traitements sont institués pendant plus de 5 mois. Du point de vue local: bains permanganatés, pansements émolients, préparations acides et iodées, solution de Milian, Thiuramyl onguent, crème à l'Hydrocortancyl. Du point de vue général: thérapeutique antiluétique (extencilline-bipénicilline, puis bismuth). Iodure de potassium (I g. p. o.) associé à Mycostatine (16 comprimés); vitamine B. 12 per os (2000 gamma).

Les manifestations cutanées demeurent stationnaires durant les trois premiers mois. Puis de nouvelles nodosités apparaissent sur le visage, tandis que dans la région sous-claviculaire gauche se développe une collection qui augmente rapidement de volume jusqu'à atteindre la taille d'un oeuf. Une très grosse masse ganglionnaire se constitue au niveau de la partie haute et latérale gauche de la nuque, envahissant la région mastodienne. Ces collections sont traitées par des injections in situ d'hydroxystilbamidine ou de K. thrombyl, qui ne donnent aucun résultat. Au contraire, nombre d'entre elles s'ouvrent à la peau, faisant place à des ulcérations à bords décollés et à fond sanieux. Tous les placards végétants sont exulcérés et laissent sourdre un pus gris et collant.

Le membre supérieur droit, couvert de vastes ulcérations, prend un aspect monstrueux et devient le siège de douleurs violentes, lancinantes, ne cédant à aucun antalgique. Le malade est alors évacué sur un service de chirurgie où il subit une désarticulation de l'épaule; il succombe au cours de l'intervention le 29 juillet 1958. L'autopsie n'a pu être pratiquée.

(Sera continué)
Fortsetzung nächstes Heft

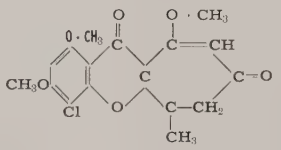
Griseofulvin

(Kurze Übersicht und eigene klinische Beobachtungen mit histologischen Studien bei Onychomykosen)*)

Von H. GRIMMER

Geschichtliches

Durch die Einführung des Griseofulvins findet sich zum ersten Male die Möglichkeit der inneren spezifischen Behandlung von Dermatomykosen, womit die Zeit der Chemotherapie dieser Erkrankungen eingeleitet ist. Bereits 1939 von Oxford, Raistrick und Simonart (32) aus dem Penicillium griseofulvum Dierckx isoliert, wurde dieses Antibiotikum jedoch infolge seiner geringen antibakteriellen Aktivität, die man zu dieser Zeit in verschiedenen Derivaten aus Penicilliumarten suchte, gewissermaßen als Versager nicht weiter beachtet, bis 7 Jahre später Brian u. Mitarb. (9—13) aus dem Kulturfiltrat des Penicillium Janczewski einen Stoff isolierten, den sie wegen seines lockenartig formverändernden Einflusses auf die Spitzen der Pilzhyphen und Keimschläuche eines Schimmelpilzes (Botrytis allii) als "curling factor" bezeichneten. Kurze Zeit darauf (1947) wurde die Identität des Griseofulvins mit dem curling factor durch Grove und McGowan (21, 22) ermittelt. Die weiteren Forschungen haben ergeben, daß Griseofulvin auch noch Stoffwechselprodukt anderer Penicilliumarten ist, so wurde es z. B. aus Penicillium urticae (Jeffery u. Mitarb. [24]) und aus Penicillium raistricki (Brian und Mitarb. [11]) isoliert. Grove u. Mitarb. (21, 22) ermittelten die chemische Struktur der neuen Substanz.



Es handelt sich um farb- und geruchlose, neutral reagierende, fast wasserunlösliche und thermostabile Kristalle (Schmelzpunkt zwischen 218 und 220 °C), löslich in Aceton, Äthylalkohol, Äther, Benzin, Essigsäure, N, N'-Dimethylformamid, schwer löslich in Chloroform und Äthylacetat [Oxford u. Mitarb. (32), McGowan (28), Ashton u. Rhodes (1)].

Bevor Griseofulvin in die Therapie humaner Mykosen Eingang gefunden hat, war es bei der Bekämpfung von pflanzlichen Pilzinfektionen (Tomaten, Bohnen, Pilze, Lattich (39)] und tierischen Mykosen mit Erfolg angewendet worden. Brian u. Mitarb. (10) stellten fest, daß Griseofulvin von den Wurzeln der Pflanzen aus der Nährflüssigkeit aufgenommen wird, in deren Säften zirkuliert, durch Extraktion zurückgewonnen werden kann und unter Griseofulvin die Pflanze gegen pathogene Pilze geschützt ist. Durch Untersuchungen von veterinär-medizinischer Seite (Lauder und O'Sullivan [25]) wurde nachgewiesen, daß bei simultaner oraler Applikation bei Kälbern die künstliche Infektion mit Trichophyton verrucosum nicht angeht und der Verlauf bei therapeutischer Verwendung von 3 Monaten auf die Dauer von 2—3 Wochen reduziert wird. Der entscheidende Schritt zur klinischen Verwendung des Griseofulvins wurde auf dem Rücken des Meerschweinchens getan insofern, als Gentles

*) Vortrag vor der Berliner Mikrobiologischen Gesellschaft am 24. 10. 1960.

(15) 1958 über die erfolgreiche orale Behandlung experimenteller Infektionen der Tiere mit Microsporum canis und Trichophyton mentagrophytes bei einer tägl. Dosierung von 60 mg/kg berichteten. Nach einer Mitteilung von Paget und Walpole (33) wurde in den Laboratorien der I. C. I. von Martin schon 1956 die prompte Heilung der Meerschweinchentrichophytie demonstriert. Diesen Versuchen schlossen sich zunächst sorgfältige toxilogische Prüfungen an, die die Anwendbarkeit beim Menschen klären sollten. Offenbar wurde von seiten der I. C. I. die spezifische Wirkung des Griseofulvins bei der Meerschweinchentrichophytie noch nicht besonders herausgestellt, da im Juli 1957 auf der Londoner Konferenz über Pilzerkrankungen und ihre Therapie über dieses neue Antibiotikum nicht diskutiert wurde, obwohl in diesem Rahmen Berichte über antimykotische Antibiotika erstattet wurden (Riddel und Stewart (39)].
Es waren somit die tierexperimentellen Untersuchungen von Gentles, die ein reges klinisches Studium der neuen Verbindung in Scene setzten, und zwar sollen nach den Angaben von Goldmann u. Mitarb. (20) zunächst auf Cuba durch Pardo-Castello u. Mitarb. 1957 die ersten erfolgreichen klinischen Versuche ausgeführt worden sein, über die aber erst 1959 (34) berichtet wurde, so daß der erste Literaturbericht 1958 von Riehl aus Wien die Priorität hat (41). Er konnte die sichere Wirkung des Griseofulvins bei der Behandlung oberflächlicher Pilzerkrankungen der Haut und solchen mit Sitz an den Haarfollikeln und Nägeln nachweisen. Während Riehl sich noch einer täglichen Dosierung von 2,0 g bedient hatte, haben die nunmehr umfangreichen, in der Literatur vorliegenden und unsere eigenen Erfahrungen ergeben, daß eine tägliche Dosis von 1,0 g als optimal gilt.
Nach dem Bericht aus Wien kamen die unmittelbar folgenden zunächst aus England (Wiliams u. Mitarb. [52, 53]) und den USA (Blank u. Roth [7]). Da nunmehr die neue Verbindung in allen Ländern bekannt ist, liegen auch im internationalen Schrifttum inzwischen zahlreiche klinische Erfahrungsberichte vor, auf die hier nicht im einzelnen eingegangen werden soll.

Toxikologie

Sorgfältige Prüfungen der toxikologischen Wirkung der neuen Substanz durch Paget u. Walport (33) haben selbst bei Dosen von 500 mg/kg bei Ratten und von 1000 mg/kg bei Hunden nach achtwöchiger oraler Zufuhr keinerlei toxische Effekte an den inneren Organen gezeigt. Es ist zu bemerken, daß ein 75 kg schwerer Mensch bei der gegenwärtigen Standarddosierung von 1,0 pro die nur 15 g kg erhält. Allein diese Tatsache läßt bereits erkennen, daß mit bedenklichen toxischen Wirkungen bei der Griseofulvinbehandlung der Pilzerkrankungen kaum zu rechnen ist. Bei intraperitonealer Zufuhr (5 Tage hindurch tägl. 2 g kg) wurde im Rattenversuch ein zytotoxischer Effekt auf das samenbildende Epithel (Nekrose der Spermatiden, verschiedentlich Nekrose des gesamten Tubulusepithels usw.) sowie eine leichte Schädigung des Darmepithels festgestellt. Weitere Prüfungen unter einmaliger intravenöser Zufuhr einer Dosis von 2,0 g kg ergaben eine Hemmung der mitotischen Tätigkeit in der Metaphase (Darmepithel, Knochenmark) und im Blutausstrich eine Leukopenie bzw. völliges Fehlen der polymorpkernigen Leukocyten. Die Störungen waren reversibel, es traten lediglich bei häufigerer Applikation Todesfälle ein. Das Ergebnis dieser Untersuchungen war also, daß Griseofulvin bei oraler Zufuhr sich grundsätzlich atoxisch, bei parenteraler Zufuhr bei großen Dosen als Mitosegift von colchicinähnlicher Wirkung erweisen kann. Eine carcinogene Wirkung, auf die chemische Stoffe, die in irgendeiner Form mit der Integrität des Zellkernes interferieren,

verdächtig sein müssen, ließ sich unter tierexperimentellen Bedingungen auch bei protrahierter Verabreichung hoher Dosen nicht feststellen. Es ist zu erwähnen, daß Schwarz und Loutzenhiser (51 im Rattenversuch bei Gaben, die allerdings das 60fache der therapeutischen Dosis betrugen (1350 mg/kg), die Spermiogenese bei oraler Applikation unterdrücken konnten.
Die genannten toxikologischen Prüfungen haben Veranlassung gegeben, das besondere Augenmerk auf evtl. toxische Rückwirkungen auf die spermiogenetische Funktion des Tubulusepithels beim Menschen zu lenken. Die von amerikanischen Autoren ausgeführten Untersuchungen haben aber keinen Anhaltspunkt für toxische Beeinträchtigung der Tubulusfunktion beim Menschen ergeben (Blank und Roth (7), MacLeod u. Nelson (29), Goldfarb und Sulzberger (18).

Pharmakologie
Hinsichtlich der pharmakologischen Prüfungen haben Resorptionsstudien ergeben, daß nach oraler Zufuhr bei Ratten, Kaninchen und Menschen das Maximum des Blutspiegels nach 4 Stunden (Child und Tomich [14]), Bedford. u. Mitarb. (5) bzw. nach 5 bis 8 Stunden (McNall [30]) erreicht wird. Bei oraler Zufuhr (Ratten und Kaninchen) (100 mg/kg) fanden auch Bedford u. Mitarb. (5) spektrofluorometrisch im heparinisierten Blute das Maximum nach 4 Stunden und hinsichtlich der Resorption in den verschiedenen Organen ist in Abhängigkeit vom Blutspiegel die maximale Konzentration nach 4 Stunden zu konstatieren, wobei besonders hohe Spiegel in der Skelettmuskulatur, im Fettgewebe der Haut sowie der Leber nachzuweisen waren. 65 % des Griseofulvins waren an das Blutplasma, davon 84 % an Eiweiß, gebunden, der Rest an die Erythrocyten. Die Resorption erfolgt im Duodenum, Jejunum und Ileum und in nur geringer Menge vom Magen und Rektum, während vom Colon keinerlei Resorption nachweisbar war.

In vitro-Untersuchungen
Bei Untersuchungen auf künstlichen, mit Griseofulvin beschickten Nährböden (Brian u. Mitarb. [12] und Aytou u. Mitarb. [2, 3]) hat sich ergeben, daß das Antibiotikum nicht in die Hyphen eingelagert wird, was man sehr leicht daran erkennen kann, daß das Luftmycel in seinem Wachstum nicht behindert wird. Versuche, in den tieferen Wirkungsmechanismus der neuen Substanz einzudringen, liegen erst vereinzelt vor, so z. B. haben die Untersuchungen mit einer tierischen Microsporonart (canis) gezeigt, daß das Mycel dieser Pilzspezies die Fähigkeit hat, Griseofulvin zu zerstören (Ayton und Mitarb. [2]). Ferner wurde festgestellt, daß die durch Griseofulvin induzierte Wachstumshemmung auf Pilze durch Purine, Pyrimidine und deren entsprechende Nukleoproteide aufgehoben werden kann, woraus die Annahme abgeleitet wurde, daß diese Substanz die Nukleinsäure-Synthese während der Zellteilung hemmt (McNall [30]).

Tierexperimentelle Untersuchungen
Gentles hat sich bei seinen bereits erwähnten tierexperimentellen Untersuchungen an mit Microsporum canis infizierten Meerschweinchen einer besonderen Eigenart der mit dieser Pilzart infizierten Haare bedient, nämlich der grünen Fluoreszenz pilzinfizierter Haare bei Bestrahlung mit dem Woodlicht, wobei sich zeigte, daß etwa 7 Tage nach Behandlungsbeginn der basale Teil der Haare nicht mehr fluoreszierte. Dem entsprach bei der mikroskopischen Untersuchung der pilzinfizierten Haare, daß ihr unterer Teil nicht mehr von Pilzen besetzt war, sondern nur noch der grün fluoreszierende periphere Teil. Die

histologische Untersuchung der Hautexzisate von Pilzherden ließ wie auf dem künstlichen Nährboden so auch in den Haaren den curling factor erkennen. Diese Beobachtung führte zu der Schlußfolgerung, daß das Antibiotikum nach der Resorption vom Darm aus auf haematogenem Wege zu den Haarpapillen und von dort über die keratogene Zone in das neugebildete Keratin, und zwar in quantitativer Abhängigkeit von der zugeführten Menge, gelangt und auf diesem Wege mit dem wachsenden Haar in offenbar unveränderter Form in die Peripherie transportiert wird. Durch die Einlagerung der Substanz wird die papillenwärts gerichtete Wachstumstendenz der Pilze blockiert. In konsequenter Weiterführung dieser Untersuchungen konnte Griseofulvin nach einer Behandlungsdauer der Tiere von 23 Tagen (30 bis 40 mg/kg pro die oral) aus den Tierhaaren extrahiert werden. In einem Gramm Haar fanden sich 5 bis 6 γ wirksamer Substanz, wovon die Hälfte mit Wasser und die andere Hälfte mit Methanol extrahiert worden war. Der mit kaltem Wasser extrahierte Anteil war an der Oberfläche des Haares angelagert, der methanolische in das Keratin des Haarschaftes eingebaut (Gentles, Barnes u. Fantes [17]).

Klinisch-experimentelle Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus des Griseofulvins

Roth u. Blank (49) beschäftigten sich mit der Frage des Transportes von Griseofulvin durch die Schichten der menschlichen Epidermis und bedienten sich dabei der Klebstreifenmethode in der Weise, daß sie Makrokonidien von Microsporum canis auf der jeweils durch Abriß sukzessiv schichtmäßig reduzierten Hornhaut auskeimen ließen und als Merkmal der eingetretenen fungistatischen Wirkung den erwähnten curling-Effekt auswerteten. Mit diesem Verfahren konnte das Antibiotikum bereits 48 bis 72 Std. nach Beginn der Applikation in dem zwischen der Körnerschicht und der Hornschicht gelegenen Stratum lucidun nachgewiesen werden, wobei eine Abhängigkeit der Permeation von der Dicke der Hornschicht und der Keratinbildungsgeschwindigkeit zu konstatieren war. Der Zeitpunkt, zu dem Griseofulvin in der Mitte der Hornschicht angelangt war, betrug 11 bis 19 Tage, während der Nachweis in den obersten Hornschichten schwierig war.

Nebenwirkungen

Daß auf Grund der der klinischen Verwendung voraufgegangenen toxikologischen Prüfungen mit bedenklichen Nebenwirkungen nicht zu rechnen war, haben wir bereits erwähnt. Auch in unserem eigenen Material sind bisher selbst bei Maximaldosen von 1300 Tabletten (= 32.5 g) keine wesentlichen Seiteneffekte, die zur Unterbrechung der Behandlung Anlaß gegeben hätten, beobachtet worden. Nach den bisher vorliegenden Feststellungen scheint es auch keinerlei Kontraindikationen zu geben, selbst die Tuberkulose, die perniziöse Anämie, Leukämie, der Diabetes sowie Magen-Darmgeschwüre u. a. m. stehen der Anwendung des Mittels nicht entgegen.

Die häufigsten, wohl als leicht toxisch bedingt anzusehenden Beschwerden sind zu Beginn der Behandlung auftretende und nur einige Tage andauernde, meist am Hinterkopf lokalisierte Kopfschmerzen, ferner zuweilen Schwindelgefühl, Müdigkeit, Brechreiz oder Magenbeschwerden, die ebenfalls transitorischer Natur sind und nur ganz gelegentlich einmal zur vorübergehenden Unterbrechung der Behandlung führen. Goldfarb u. Sulzberger (18) beobachteten in einem Falle eine Photosensibilisierung. Magenbeschwerden fanden wir meist bei solchen

Patienten, die schon vorher über einen sog. empfindlichen Magen geklagt hatten bzw. an Magengeschwüren gelitten haben oder noch leiden. Gelegentlich wird zu Beginn oder im Laufe der Behandlung über kurzdauernde diarrhoische Zustände geklagt. Über eine Abnahme der Granulozyten bis auf 2000 Zellen und über temporäre Eiweißausscheidung ist berichtet worden (Barlow u. Mitarb. [4]). Transitorische Albuminurie fanden auch Livingood u. Mitarb. (26) nach mehrwöchiger Behandlung. Weitere Nebenwirkungen treten gelegentlich in Form von Arzneimittelexanthemen urticarieller, makulo-papulöser oder mobilliformer Natur auf, aber auch sie geben in der Regel keine Veranlassung zur Unterbrechung der Therapie, da sie spontan abklingen (Quero [37], Maibach und Kligman [27], Pardo-Castello [34], Goldman u. Mitarb. [19]). In einem Falle von Smith (50) trat am 6. Behandlungstage ein haemorrhagisches Exanthem bei einer Patientin auf, die kurz zuvor bereits unter Aspirin ein gleichartiges Exanthem gezeigt hatte. Herxheimer'sche Reaktionen sahen wir bei vesikulösen Hand- und Fußmykosen, die sich vorübergehend durch isomorphe Streuungsphänomene an den Unterarmen und den Unterschenkeln in den ersten Behandlungstagen manifestierten, ohne die Kontinuität der Therapie zu stören. Es ist nicht unwesentlich, hervorzuheben, daß die orale antibiotische Behandlung der Mykosen dazu führen wird, die recht beträchtliche Quote von kontaktallergischen Ekzemen durch die bisher unumgängliche langfristige Anwendung von fungistatischen Mitteln zu reduzieren, wenn wohl auch nicht in jedem Falle auf örtliche Maßnahmen, sei es aus rezidivprophylaktischen oder unterstützenden therapeutischen Gründen (z. B. stark hyperkeratotische Tinea palmaris et plantaris) bei der oralen Behandlung verzichtet werden kann. Es ist übrigens durchaus möglich, Griseofulvin örtlich mit Erfolg anzuwenden, doch steht unseres Wissens bisher in Deutschland noch keine entsprechende Zubereitung zur Verfügung.

Rezidive sind naturgemäß angesichts der offenbar vorhandenen individuellen Disposition — man hat bei den Trägern der Pilzerkrankungen von einem immunbiologischen Defekt der Haut gesprochen — immer zu erwarten, doch hat sich bisher gezeigt, daß sie unter erneuter Griseofulvintherapie wieder mit unverminderter Wirkung beeinflußbar sind (Riehl u. Mitarb. [43], Goldfarb u. Sulzberger [18]).

Hier sei auf eine interessante, mehrfach in der Literatur erwähnte klinische Beobachtung hingewiesen, nämlich das Auftreten von Candida-Superinfektionen unter der Griseofulvinbehandlung von (durch Trichophytonarten hervorgerufenen) Nagelpilzerkrankungen, bei denen als Ursache kulturell Candida albicans nachgewiesen wurde (Robinson u. Mitarb. [47]). Man darf dieses Phänomen der Superinfektion wohl im Sinne der Unterbrechung des kompetitiven Antagonismus, wie er bei protrahenter Behandlung bakterieller Erkrankungen mit Breitspektrum-Antibiotika lange bekannt ist, deuten, zumal in unseren Fällen (2 unter 140 Onychomykosen) außer den pathogenen Pilzen (Tr. rubrum) ohne klinische Evidenz zugleich auch Hefepilze im primären Kulturansatz nachgewiesen wurden. Die Manifestation der Candidaasis als unmittelbare Folge der antibiotischen Hemmung des primär pathogenen Fadenpilzes ist an die Voraussetzung gebunden, daß von den Hyphomyceten Stoffe gebildet werden, die hemmend auf das Wachstum der Hefeorganismen wirken. Inzwischen haben Blank und Roth (7) in noch unveröffentlichten Untersuchungen einen solchen inhibitorischen Effekt von Tr. rubrum auf Candida albicans nachgewiesen. Die Autoren sind ebenfalls der Auffassung, daß die antibiotische Unterdrückung der

Hyphomyceten zur Beseitigung hemmender Einflüsse auf die hefeartigen Organismen und somit zu ihrer pathogenen Entfaltung führt.
Die Abb. 1 betrifft das Ergebnis der kulturellen Untersuchung bei einer Onychomykose, bei der vor Beginn der Behandlung Tr. rubrum nachgewiesen wurde (4. 11. 1959), zugleich aber — und als irrelevant betrachtet — Candida albicans. Im Laufe einer vierwöchigen Griseofulvinbehandlung (1,0 gr. p. d.) traten an mehreren Fingern schmerzhafte Paronychien auf, deren kulturelle Untersuchung massenhaft Candida albicans ergab (2. 12. 1959). Am Rande sei erwähnt, daß die Anwendung eines anderen, schon längst bekannten antimykotischen Antibiotikums, des Nystatins, bei der örtlichen Behandlung von Candida-Paronychien von gutem Erfolg ist. Leider wird dieses Antibiotikum vom Darmkanal aus in so geringen Mengen resorbiert, daß die innere Behandlung der Candida-Infektionen nicht erfolgversprechend ist.

Abb. 1. Kulturen einer Onychomykose mit sekundärer Entwicklung einer Paronychia candidamycetica nach 4wöchiger Griseofulvinbehandlung. Vor der Behandlung (4. 11. 59): Tr. rubrum und im oberen Anteil des Schrägagars eine Kultur von Candida. Nach 4 Wochen: zahlreiche Hefekulturen (untere Hälfte des Ansatzes), daneben eine Verunreinigung durch einen Schimmelpilz.

Das Resistenzproblem

Wie bei der Einführung einer neuen antibakteriellen Verbindung, so erhebt sich auch bei einer antimykotischen die Frage nicht nur nach ihrer potentiellen toxikologischen Wirkung, sondern auch nach der Möglichkeit einer Resistenz-

entwicklung, wie sie besonders bei der bei Nagelmykosen unvermeidlichen protrahenten Anwendung grundsätzlich erwartet werden kann. Wenn diese Frage letztlich nur aus der klinischen Erfahrung heraus beantwortet werden kann, so sei darauf hingewiesen, daß aus in vitro-Studien von Aytoun u. Mitarb. (2) hervorgeht, daß aus Microsporum canis durch Erzeugung von Mutanten mit U.V.-Bestrahlungen Pilzelemente erzeugt werden können, für die die minimale Hemmdosis 8 mal höher liegt als die der Ausgangskultur. Versuche der genannten Autoren, mit radioaktivem Schwefel Mutanten zu erzeugen, waren nicht gelungen. Durch Passagen über Nährmedien in steigenden Konzentrationen konnte ebenfalls eine Erhöhung der minimalen Hemmdosis erreicht werden, wobei allerdings die Frage offenbleibt, ob diesem Phänomen ein Adaptationsmechanismus oder eine Selektion inhaerenter Varianten zu Grunde liegt.

Die Entwicklung einer in vitro-Resistenz durch Exposition der Pilze (Tr. mentagr., rubrum., tonsurans, schoenleinii, Ep. flocc., M. Aud. u. canis) gegenüber steigenden Konzentrationen konstatierten auch Robinson u. Mitarb. (46), und in gleichsinnigen Versuchen von Rosenthal und Wise (48) mit M. canis und Tr. rubr. blieb die durch Kulturpassagen erzeugte Resistenz bei Reimplantation auf griseofulvinfreie Nährböden erhalten, wogegen der Infektionsverlauf (M. canis) mit resistenten und nichtresistenten Stämmen beim Meerschweinchen der gleiche war, die vorher erworbene in vitro-Resistenz der Stämme nach der Verwendung für die künstliche Infektion jedoch wieder verlorenging.

Es ist anzunehmen, daß mit der Fähigkeit der Pilze, Griseofulvin abzubauen (Aytoun u. Mitarb. [2]), auch die potentielle Eigenschaft der Erwerbung einer Resistenz entsprechend dem Verhalten bestimmter Bakterienarten gegenüber Antibiotika verbunden ist. Klinische Berichte über mit Sicherheit therapieresistente Mykosen sind, soweit wir die Literatur übersehen, bisher nicht erschienen.

Im eigenen Beobachtungsmaterial liegt ein Fall von im Laufe der Behandlung erworbener, also wohl als Adaptation anzusehender relativer Resistenz vor, insofern, als bei einer Mykose der Nägel, Hände und Füße nach einer Dosis von über 1100 Tabletten (tgl. 1,0 gr, i. G. etwa 27,5 g) an einem Handnagel und an den Fußrücken ein Rezidiv auftrat. Die Patientin blieb der Weiterbehandlung fern, so daß der weitere Verlauf nicht verfolgt und auch die Resistenzprüfung des verursachenden Pilzstammes nicht ausgeführt werden konnte.

In einem 2. Falle war eine Pseudoresistenz gegeben, daraus ersichtlich, daß nach Erhöhung der tgl. Dosis von 1,0 auf 2,0 gr. p. d. die Onychomykose normales therapeutisches Ansprechen zeigte. Die noch laufende Resistenzbestimmung des isolierten Stammes (Tr. rubr.) weist auf eine hohe Resistenz hin, da bei 10 γ Griseofulvin/ml Nährboden noch keine Hemmung wahrnehmbar war.

Aytoun u. Mitarb. (2) ermittelten bei Tr. rubr. eine minimale Hemmdosis zwischen 1,2 und 8 γ/ml, Heilmann (23) von 2,5 γ und Rosenthal und Wise (48) vor 7γ. Auf die verschiedenen Faktoren, die bei der kulturellen Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration maßgebend und modifizierend sind (Temperatur, Nährmedium, individuelles Verhalten der einzelnen Species), soll nicht näher eingegangen werden.

Von einer unter der Therapie erworbenen Resistenz mit Sicherheit sprechen zu können, müßte von dem vorliegenden ursächlichen Pilzstamm die minimale Hemmdosis vor und nach der Behandlung bestimmt werden, wobei allerdings verwertbare Ergebnisse nur bei einer Vergleiche gestattenden standardisierten Methode zu erwarten sind. Schließlich sei noch erwähnt, daß eine Adaptation an Griseofulvin, so wie bei den menschenpathogenen in vitro, so auch bei pflanzenpathogenen Pilzen beobachtet worden ist (Parry und Wood [36]).

Eigene klinische Beobachtungen

In der humanen Mykopathologie erstreckt sich die Wirkung des Griseofulvins auf die Microsporum- und Trichophytonarten und die einzige Epidermophytonart, das Ep. floccosum. Nicht wirksam ist Griseofulvin gegen die sog. Sapromykosen, Tinea versicolor und Erythrasma, somit Mykosen, bei denen die kulturelle Züchtung der Erreger trotz zahlreicher Bemühungen mit verschiedenen Nährmedien bisher noch nicht gelungen ist. Die große klinisch-praktische Bedeutung von Griseofulvin läßt sich z. B. daran ermessen, daß sich die Behandlung der Mikrosporie vor der Einführung dieses Antibiotikums nur stationär durchführen ließ, und eine Behandlungsdauer von 6 und mehr Monaten in Anspruch nahm. Nunmehr läßt sich diese Erkrankung in einem Zeitraum von etwa fünf Wochen (Robinson u. Mitarb. [44]) bzw. 26 bis 75, d. h. durchschnittlich 45 Tagen (Reiss u. Mitarb. [38]) unter ambulanten Bedingungen behandeln. Abgesehen von der damit erreichten erheblichen Reduzierung der Behandlungskosten ist es als bedeutender Fortschritt anzusehen, daß infolge der toxikologischen Unbedenklichkeit von Griseofulvin die Therapie völlig frei von bedenklichen Nebenwirkungen ist, wie sie gelegentlich bei der Anwendung der Thallium- oder Röntgenpilation beobachtet worden sind. Von nicht minder großer praktischer Bedeutung ist die Anwendung des Griseofulvins bei der Behandlung von Nagelpilzerkrankungen, deren erhebliche Therapieresistenz einen Erfolg bisher von vornherein fragwürdig machte. Die bisher geübte radikale chirurgische Behandlung war bekanntlich enttäuschend. Unsere Nachuntersuchungen haben ergeben, daß die Rückfallsquote nicht weniger als 96 % betrug, d. h. daß von 100 extrahierten Nägeln 96 rezidivierten. Auf diese Erkrankung soll hier etwas näher eingegangen werden, da wir in den letzten 15 Monaten diesem Gegenstand besondere Aufmerksamkeit gewidmet haben.

Abhängig von der Ausdehnung der durch die eingedrungenen Pilze hervorgerufenen örtlichen Veränderungen an der Keratinsubstanz des Nagelkomplexes beansprucht die Griseofulvinbehandlung der Nagelpilzerkrankungen einen Zeitraum von etwa 4 bis 12 Monaten. Da physiologisch das Wachstum der Nägel ein sehr langsames ist, und zwar hinsichtlich der Handnägel innerhalb nicht unbeträchtlicher individueller Schwankungen durchschnittlich eine tägliche Wachstumsquote von 0,1 mm, der Fußnägel dagegen von 0,05 mm und weniger beträgt, nimmt die Reproduktion einer Nagelplatte von 15 mm Länge an den Händen also etwa 150 Tage, an den Füßen etwa die doppelte Zeit in Anspruch. Diese Vorausberechnung der Behandlungsdauer hat aber nur in den Fällen Gültigkeit, bei denen die mykotische Infektion ausschließlich die Nagelplatte betrifft, nicht mehr, wenn, wie das fast die Regel ist, auch der subunguale Bereich mitbetroffen ist. Die Gründe für diesen Tatbestand haben wir an anderer Stelle aufführlich erörtert (21).

Die klinische Beobachtung hat nun ergeben, daß die Fußnägel gegenüber dem Verhalten der Handnägel eine Sonderstellung einnehmen, insofern, als ein Teil der pilzkranken Fußnägel (hauptsächlich Großzehennägel) mit excessiven subungualen Hyperkeratosen sich gegenüber Griseofulvin scheinbar resistent zeigt oder zumindest äußerst langsame Fortschritte unter der Behandlung macht. Bei der histologischen Untersuchung derartiger therapierenitenter Fälle hat sich der recht bemerkenswerte und unerwartete Tatbestand des Auftretens von Pilzelementen ergeben, die nur vom Wachstum auf künstlichem Nährboden her bekannt sind, d. h. länglich-ovaläre Mikrokoniden (Abb. 2), die teilweise aus-

Abb. 2 u. 3. Ausschnitt aus histologischem Präparat einer Onychomykose der Großzehe nach 6monatiger Griseofulvinbehandlung: Zahlreiche, z. T. auskeimende Mikrokonidien im subungualen Bereich.

Abb. 4. Gleiches Präparat: Auskeimende mehrkammerige Makrokonidie (Spindel)

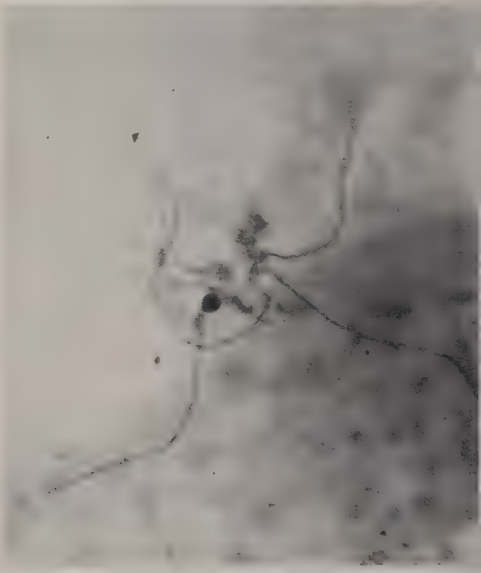


Abb. 5. Gleiches Präparat: Auskeimende Mikrokonidie neben Hyphen ohne lokalisatorische Beziehung zu der Keratinstrukturen. In der unteren Hälfte das Nagelbett

Abb. 6. Gleiches Präparat: Von einem dichten, zopfartigen Mycelgeflecht radiär ausstrahlende Hyphen.

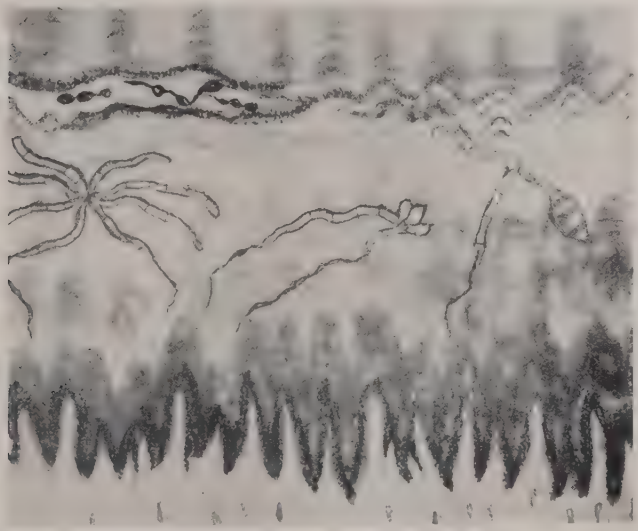


Abb. 7. Schematische Darstellung der Lokalisation der Pilzelemente der Abb. 2—6 zur Demonstration des therapeutischen Hohlraumeffektes. Oberer Bildabschnitt die Nagelplatte, unterer das stark reaktiv hyperkeratotische Hyponychium mit akanthotischen Retezapfen. Zwischen beiden anatomischen Anteilen dissoziierte Keratinstrukturen mit Pilzelementen. Die sich kontinuierlich reproduzierenden Hyphen unterliegen beim Eindringen in den noch kohaerenten (mit dem Saftstrom verbunden) Keratinbereich der Griseofulvinwirkung. Derartige Nägel zeigen sich renitent.

keimen (Abb. 3), mehrkammerige, ebenfalls auskeimende Makrokonidien (4), ferner einzelne runde, hyphenproduzierende Sporen (Abb. 5) und Mycelformationen in radiärer oder einer Art der Anordnung, wie sie im Honsubstrat des Pilzbiotops nicht vorkommen. Die genannten Elemente stehen außerdem in keinerlei topographischer Beziehung zu der Faseranordnung der Keratinstruktur, wie dies bei unbehandelten Onychomykosen der Fall ist, sondern liegen augenscheinlich und histologisch verifizierbar dissoziiert im subungualen, äußerst hyperkeratotischen, zugleich durch Lückenbildung aufgefaserten Gewebsbereich. Die pathologisch-anatomischen Verhältnisse unterhalb derartiger Nägel und die Entwicklung von nur in vitro auftretenden Pilzelementen dürfte sich mit der Annahme vertragen, daß Keratinstrukturen, in denen Mikro- und Makrokonidien auftreten, die Verbindung mit dem Saftstrom eingebüßt haben und somit auch nicht der antibiotischen Wirkung ausgesetzt sind. Es liegen somit in dem anatomischen Raume zwischen Nagelplatte und Nagelbett die Bedingungen für einen therapeutischen Hohlraumeffekt vor, so daß die antibiotische Unbeeinflußbarkeit leicht verständlich wird. Es kann angenommen werden, daß das saprophytäre, allseitig sich ausbreitende Mycel bei permanenter Reproduktion sowohl in die Nagelplatte wie in den Keratinkomplex des Nagelbettes eindringt und am weiteren Fortschreiten durch Kontakt mit antibiotisch inhibiertem Gewebe schließlich verhindert wird, wodurch ein gewisser Gleichgewichtszustand gegeben ist, der klinisch als therapeutische Unbeeinflußbarkeit imponiert (Abb. 7). Die Forderung, Onychomykosen, besonders solche mit excessiven subungualen Keratosen, wie sie in erster Linie das klinische Bild der Zehennagelmykose charakterisieren, primär radikal durch Nagelextraktion und anschließend antibiotisch zu behandeln, dürfte auf Grund unserer histologischen Untersuchungen eine rationelle Grundlage haben.

Die zweite Beobachtung betrifft die endgültige Sanierung von Nagelmykosen der Hände mit reduzierter Dosierung, in unserem Material bisher in 3 Fällen beobachtet, bei denen nach 50 g Griseofulvin (1 g p. d.) die Behandlung aus Nachlässigkeit von seiten des Patienten oder kassenärztlichen Erwägungen zu einem Zeitpunkt unterbrochen worden war, in dem es erst zu einer partiellen Reproduktion gesunden Nagelmaterials gekommen war. Welche Erklärung läßt sich für dieses Phänomen finden?

Tierexperimentelle Untersuchungen von Gentles und Barnes (17) haben ergeben, daß aus den Haaren von 14 Tage hindurch behandelten Meerschweinchen (20 mg/kg tgl.) Griseofulvin 1 Woche nach Absetzen der Behandlung in fungistatisch unveränderter Form extrahiert werden kann, d. h. in den toten, stoffwechselinaktiven Protoplasma der verhornten Zellen stabil und wirksam bleibt. Es ist daher wohl nicht unzulässig, diese Ergebnisse auf das Nagelkeratin zu übertragen und anzunehmen, daß die definitive Heilung von Onychomykosen nach frühzeitiger Unterbrechung der Behandlung auf einer Einlagerung des Antibiotikums in die Keratinsubstanz beruht und mit dem sich reproduzierenden gesunden Nagel in die Peripherie transportiert wird. Somit wird das Mycel daran gehindert, proximal in Richtung auf die Nagelmatrix zu wachsen. Da gleichzeitig aber auch der subunguale Bereich von Pilzelementen durchsetzt ist, vielmehr sogar, wie erwähnt, die Hauptlokalisation der Pilzelemente darstellt, muß angenommen werden, daß auch in diesem Bereich Griseofulvin oder zumindest eine wirksame Fraktion gespeichert und in Richtung gegen die Nagelplatte weitertransportiert wird. Ob diese Deutung zutrifft, versuchen wir zur Zeit durch experimentelle Untersuchungen zu klären.

Diese Beobachtungen haben uns veranlaßt, an einer Versuchsgruppe von Trägern von Onychomykosen mit reduzierten Dosen weitere Erfahrungen zu sammeln. Wir halten es keineswegs für statthaft, das noch für die Klärung dieser Kardinalfrage zu geringe Beobachtungsmaterial zur Grundlage eines neuen Behandlungsschemas zu machen und allgemein zu empfehlen, vielmehr sollte die bisher geübte Methode der Fortsetzung der Behandlung bis zur klinischen Erscheinungsfreiheit und mykologischen Negativität zunächst unangetastet bleiben, bis eine adaequate Fallzahl mit eindeutig beurteilbaren Ergebnissen hinsichtlich der Brauchbarkeit der reduzierten Griseofulvindosis zur Verfügung steht. Zu dieser Zurückhaltung geben die Untersuchungen von Maibach und Kligman (27) dringende Veranlassung insofern, als bei der Behandlung von 58 Patienten mit reduzierten Dosen (30 bis 60 g) über einen befristeten Zeitraum (50 bis 60 Tage) 31 Versager waren. Fußnagelmykosen hatten bei diesem Therapieschema mit einer Ausnahme überhaupt nicht angesprochen.

Zusammenfassung

Nach einem, das wesentliche Schrifttum berücksichtigenden Überblick über Geschichte, Toxikologie, Pharmakologie, in vitro-Untersuchungen, tierexperimentelle und klinisch-experimentelle Untersuchungen und die bisher beobachteten Nebenwirkungen des Griseofulvins wird auf die Frage der vermutlich zu erwartenden Resistenz hingewiesen. Es folgt die Darstellung eigener klinischer Beobachtungen an sehr therapieresistenten Onychomykosen, deren histologische Untersuchung das Auftreten von Pilzelementen im subungualen Bereich ergab, wie sie sonst nur auf künstlichen Nährböden, nicht aber in vivo beobachtet werden. Das Auftreten dieser Elemente wird mit der Gegenwart von Keratinmaterial in ursächliche Beziehung gebracht, das keine Verbindung mehr mit dem stoffwechselaktiven, d. h. mit dem Saftstrom zusammenhängenden Keratinbereich des Nagelbettes und der Nagelplatte hat. Es wird angenommen, daß das Hornmaterial in dem die „in vitro-Pilzelemente" gefunden werden, nicht antibiotisch beeinflußt wird, so daß das ausgesprochen geringe Ansprechen derartiger, durch excessive subunguale Keratinproduktion ausgezeichneter Nägel (meist Großzehennägel) auf einen therapeutischen Hohlraumeffekt zurückzuführen ist.

Literatur

1. Ashton, G. C. u. A. Rhodes: zit. Rieth u. K. Ito. — 2. Aytoun, R. S. C.: Campbell, A. H. u. D. A. L. Seiler: Arch. Dermat. Syph. (Chicago) 81, 650—656 (1960). — 3. Aytoun, R. S. C., Campbell, A. H., Napia, E. J. u. D. A. Seiler: 650—661 (1960). — 4. Barlow, A. J. E., Chattaway, F. W., Hargreaves, G. K. u. C. J. La Touche: Brit. Med. J. 28, 1141—1143 (1959). — 5. Bedford, C., Child, K. J. u. E. G. Tomich: Nature (London) 184, 364—365 (1959). — 6. Bedford, C., Child, K. J., MacGregor, J., Sutherland, P. und E.G. Tomich: Arch. Dermat. Syph. 81, 735—745 (1960). — 7. Blank, H. u. F. J. Roth: Arch. Dermat. Syph. (Chicago) 79, 259—266 (1959). — 8. Blank, H.: Unveröffentl. Bericht auf d. Symposium in Miami, Okt. 1959. Zit. bei Robinson u. Mitarb. in South. Med. J. 53, 73—76 (1960). — 9. Brian, P. W., Curtis, D. J. u. H. J. Hemming: Tr. Brit. Mycol. Soc. 29, 173 (1946). — 10. Brian, P. W.: Ann. Bot. 13, 59—77 (1949). — 11. Brian, P. W., Wright, J. M., Stubbs, J. u. A. A. Way: Nature (London) 167, 347—349 (1951). — 12. Brian, P. W., Curtis, P. J. u. H. G. Hemming: Brit. Mycol. Soc. Trans. 38, 305 (1955). — 13. Brian, P. W.: zit. Goldman u. Mitarb. (19). — 14. Child, K. J. u. E. G. Tomich: Arch. Dermat. Syph. 81 (1960). — 15. Gentles, J. C.: Nature (London) 182, 476—477 (1958). — 16. Gentles, J. C., Barnes, M. J. u. K. H. Fantes: Nature (London) 183, 256—257 (1959). — 17. Gentles, J. C. u. M. J. Barnes: Arch. Dermat. Syph. (Chicago) 81, 703—708 (1960). — 18. Goldfarb, N. J. u. M. B. Sulzberger: Arch. Dermat. Syph. (Chicago) 79, 261—264 (1960). — 19. Goldman, L., Schwarz, J., Preston, R. H., Beyer, A. u. J. Loutzenhiser: J. Amer. Med. Assoc. 6, 532—538 (1960). — 20. Grimmer, H.: Zschr. Haut-Geschl.krkht. 27, 1—10 (1960). — 21. Grove, J. F. u. J. C. MacGovan: Nature (London) 100, 574 (1947). — 22. Grove, J. F., Ismay, D., MacMillan, J., Mulholland, T. P. C. u. M. A. J. Rogers: zit. Frey u. Geleick in Dermatologica 119, 132—148 (1959). — 23. Heilmann: Persönl. Mittlg. Reinchemie (Firmenprospekt). — 24. Jeffery, E. G., Brian, P. W., Hemming, H. G. u. B. Lowe: J. Gen.

Microb. (London) 9, 314 (1953). — 25. Lauder, J. M. u. J. G. Sullivan: Vet. Rec. 70, 949 (1958). — 26. Livingood, C. S., MacBrannen, Orders, R. L., Kopstein, J. B. u. J. W. Rebuck: Arch. Dermat. Syph. (Chicago) 81, 760—765 (1960). — 27. Maibach, H. J. u. A. M. Kligman: Arch. Dermat. Syph. (Chicago) 81, 733—734 (1960). — 28. Mc. Govan, J. C.: Brit. Mycol. Soc. Trans. 29, 188 (1946). — 29. Mc. Leod, J. u. W. O. Nelson: Arch. Dermat. Syph. (Chicago) 81, 758—59 (1960). — 30. Mc. Nall, E. G.: Arch. Dermat. Syph. (Chicago) 81, 657—661 (1960). — 31. Martin, A. R.: zit. Paget, G. E. u. A. L. Walpole (33). — 32. Oxford, A. E. Raistrick, H. u. P. Simonart: Biochem. J. 33, 240—248 (1. Teil) (1939). — 33. Paget, G. E. u. A. L. Walpole: Arch. Dermat. Syph. (Chicago) 81, 152—159 (1960). 34. Pardo-Castello, V.: Arch. Dermat. Syph. (Chicago) 81, 772—775 (1960). — 35. Pardo-Castello, V. u. a.: zit. Goldman u. Mitarb. (19). — 36. Parry, K. E. u. R. K. S. Wood: Ann. appl. Biol. 46, 446 (1958). — 37. Quero, R.: J. Invest. Dermat. 34, 283—284 (1960). — 38. Reiss, F., Kornblee, L. u. B. Gordon: J. Invest. Dermat. 34, 263—269 (1960). — 39. Report on Griseofulvin: A review of properties and formulation for agricultural purposes. Glaxo Laboratories Ltd., Dez. 1955. — 40. Riddel, R. W. u. G. T. Stewart: Fungous Diseases and their Treatment, Butherworth, London, 1958. — 41. Riehl, jr., G.: Österr. Derm. Ges. v. 27. 11. 1958. — 42. Riehl, G.: Wien. Klin. Wschr. 52, 215 (1959). — 43. Riehl, G., Hekele, K. u. O. Loffeter: Dermat. Wschr. 141, 161—170 (1960). — 44. Robinson, H. M., Robinson, R. C. V., Bereston, E. S., Manchey, L. L. u. F. K. Bell: Amer. Dermat. Ges. Atlantic City 3. 6. 1959 zit. Reiss u. Mitarb. (38). — 45. Robinson, H. M., Robinson, R. C. V., Bereston, E. S. u. Th. G. N. Ferciot: Arch. Dermat. Syph. (Chicago) 81, 709—713 (1960). — 46. Robinson, R. C. V., Ferciot, Th. G. N. u. H. M. Robinson jr. Arch. Dermat. Syph. (Chicago) 81, 681—683 (1959). — 47. Robinson, R. C. V., Robinson, H. V. u. E. S. Bereston: South. Med. J. 53, 73—76 (1960). — 48. Rosenthal, St. A. u. R. S. Wise: Arch. Dermat. Syph. (Chicago) 81, 684—689 (1960). — 49. Roth, F. J. u. H. Blank: Arch. Dermat. Syph. (Chicago) 81, 662—666 (1959). — 50. Smith, N. G.: Arch. Dermat. Syph. (Chicago) 81, 981 (1960). — 51. Schwarz, J. u. J. K. Loutzenhiser: Arch. Dermat. Syph. (Chicago) 81, 96—101 (1960). — 52. Williams, D. J., Marten, R. H. u. J. Sarkany: Lancet 2, 1212—1213 (1958). — 53. Williams, D. J.: Arch. Dermat. Syph. (Chicago) 81, 769—771 (1960).

Anschr. d. Verf.: H. Grimmer Hautklinik der Freien Universität im Rudolf-Virchow-Krankenhaus Berlin (Dir.: Prof. Dr. H. W. Spier) Berlin N 65, Augustenburger Platz 1.

Nachweis hautpathogener Bodenpilze in Finnland

E. LUNDELL, W. MEINHOF und H. RIETH

Aus der Dermatologischen Klinik der Universität Turku, Finnland
(Direktor: Prof. Dr. C. E. Sonck)
und der Universitäts-Hautklinik Hamburg, Deutschland
(Direktor: Prof. Dr. Dr. J. Kimmig)

Dermatomykosen nehmen — wie überall auf der Erde — von Jahr zu Jahr an Bedeutung zu. Trotz aller Fortschritte in Diagnostik und Therapie werden ständig weitere Bevölkerungskreise von der Seuche erfaßt.

Zweifellos spielt dabei eine Rolle, daß die diagnostischen Methoden verfeinert wurden, so daß Krankheiten als durch Pilze verursacht erkannt werden, deren wahre Natur zuvor unaufgeklärt geblieben war. Dies trifft wahrscheinlich z. B. auf die *Mikrosporie* durch *Mikrosporum canis* in Finnland zu, deren Vorkommen Sonck bereits wiederholt mitgeteilt hat, während vorher ganz unbekannt war, daß Microsporum canis in solch nördlichen Breitengraden überhaupt vorkommt. Ähnliches gilt für die *Chromoblastomykose* in Finnland, deren Diagnose eine entsprechende mykologische Ausbildung und Erfahrung voraussetzt.

Trotz dieser Verbesserungen der Diagnostik ist jedoch eine echte Zunahme der am häufigsten vorkommenden Dermatomykosen, wie z. B. der *Fußmykosen,* unbestritten.

Hat man lange Zeit die Auffassung vertreten, daß vor allem Badeanstalten, Sauna, Wasch- und Duschräume, Umkleideräume, Sportplätze dadurch als Infektionsherd in Betracht kommen, daß bereits infizierte Personen pilzdurch-

setzte Hautschüppchen, Nägel oder Haare verlieren, die dann von anderen Personen wieder aufgenommen werden, so ist in den letzten Jahren der Gedanke mehr in den Vordergrund getreten, daß auch der Erdboden selbst als Pilzreservoir in Betracht kommt.

Zwar wurden die bekanntesten Dermatophyten, wie Trichophyton mentagrophytes, Trichophyton rubrum und viele andere Dermatophyten, entweder nur in Ausnahmefällen oder überhaupt noch nicht in der Erde aufgefunden, doch ist der Nachweis anderer Dermatophyten, wie z. B. *Mikrosporum gypseum*, bereits wiederholt gelungen (Gordon, Ajello, Polemann u. a.).

Besonders in den Vordergrund getreten ist das Vorkommen von *Keratinomyces* im Erdboden. In folgenden Ländern konnte Keratinomyces ajelloi in der Erde nachgewiesen werden: Belgien und Frankreich (Vanbreuseghem), Großbritannien (Ajello, Daniels, Stockdale, Dawson und Gentles), Norwegen (Lindquist), Rumänien (Evolceanu und Alteras), Tschechoslowakei (Hejtmanek), Deutschland (Polemann, Götz, Rieth und El-Fiki, Meinhof, Thianprasit und Rieth), Schweiz (Scholer und Mitarb.), Canada (Ajello und Mitarb.), USA (Ajello und Mitarb., Georg und Mitarb., Kaplan), Australien (Durie und Frey) und Japan (Kominami, Ito, Rieth, Meinhof und Thianprasit).

Von Meinhof, Thianprasit und Rieth wurde aus 125 Erdproben 88mal Keratinomyces ajelloi gezüchtet. Diese Erde stammte aus Hamburg und Schleswig-Holstein und war verschiedenster Herkunft wie Vorgärten in der Stadt, Rinderweiden, Getreidefelder, Moor, Wald und dergleichen mehr.

Bei Keratinomyces ajelloi handelt es sich um einen *fakultativen Parasiten*, der von Georg und Mitarbeitern aus Hautschuppen und Haaren eines Malabar-Eichhörnchens, von Rieth und El-Fiki aus Hautschuppen und Haaren eines Pferdes und von Evolceanu und Alteras aus den Schuppen eines experimentell infizierten Menschen isoliert wurde. In einem Fall von Vanbreuseghem, Ghislain und Williams wurde Keratinomyces ajelloi als Kontaminant angesehen.

Eigene Untersuchungen

Um festzustellen, ob auch in Finnland die Erde mit Keratinomyces ajelloi durchsetzt ist, wurden zunächst 20 Erdproben aus verschiedenen Orten in Südfinnland nach der von Vanbreuseghem angegebenen *Methode* untersucht.

Die mit sterilen Spateln in Glasröhrchen gefüllte Erde wurde später im mykologischen Laboratorium in sterile Petrischalen umgefüllt, etwa zu einem Drittel oder bis zur Hälfte. Obenauf wurden (vom Klinikfriseur erhaltene) Frauenhaare gelegt. Diese Haare waren vorher 15 Minuten lang bei 1 atü im Autoklaven sterilisiert worden. Sie wurden in kleinen Büscheln auf die Erde in den Petrischalen gelegt und zum Teil leicht mit Erde vermischt oder bedeckt. Einige Haare berührten die Kondenswassertröpfchen am Deckel der Petrischale. Daher blieben sie später am Deckel der Petrischale haften und konnten durch Umdrehen des Deckels auf einfachste Weise unter dem Mikroskop durchgemustert werden; ob sich Dermatophyten oder andere Pilze an den Haaren befanden, ließ sich meist schon bei schwacher Vergrößerung beurteilen.

Soweit die Erdproben zu trocken waren, wurden sie mit sterilem Aqu. dest. angefeuchtet. Die Aufbewahrung erfolgte bei Raumtemperatur. Das Anfeuchten wurde von Fall zu Fall wiederholt.

Abb. 1. Haar mit Mycel und Makrokonidien von Keratinomyces ajelloi.

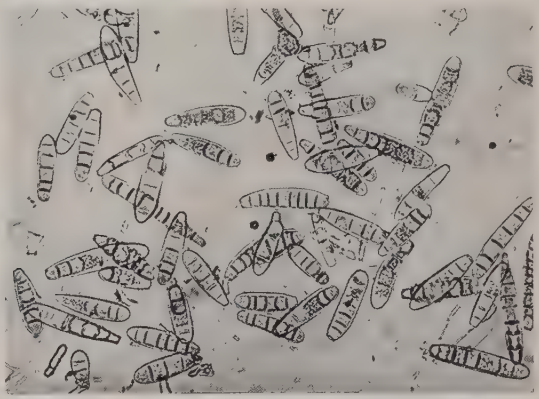


Abb. 2. Typische glattwandige, gekammerte Makrokonidien von Keratinomyces ajelloi, aus Erde isoliert.

Abb. 3. Reinkultur von Keratinomyces-Species, Stamm Nr. 22 518, auf Glucose-Agar, 18 Tage alt.

Abb. 4. Trichophyton terrestre, Stamm Nr. 22 522, auf Testagar nach K i m m i g, 16 Tage alte Kultur.

Bereits nach etwa einer Woche konnte in einigen Petrischalen ein sehr feines weißes bis graues, manchmal mehr gelbliches, spinnwebartiges Pilzmycel wahrgenommen werden. Die Farbe wechselte nach 2 bis 4 Wochen in gelb, lehmfarben, sandfarben, ocker bis orange, in andern Fällen blieb sie grauweiß oder wurde sogar schneeweiß. Wie sich bei der Identifizierung herausstellte, lag dies vorwiegend an Gattung und Art des betreffenden Pilzes.

Sobald sich genügend Pilzwachstum an den Haaren zeigte, erfolgte die Abimpfung auf Agar-Nährboden. Zunächst wurde versucht, ohne Antibiotica auszukommen. In vielen Fällen erwies sich dies als voll ausreichend, um Reinkulturen zu gewinnen. Es war nur wichtig, dabei jeweils nur einzelne Makrokonidien zu überimpfen. Waren keine Makrokonidien vorhanden, so wurden kleinste Mengen der Mikrokonidien überimpft. Lediglich dann, wenn keinerlei Fruchtformen wahrzunehmen waren, wurde Mycel überimpft.

Identifiziert wurden die isolierten Pilze nach den heute am weitesten verbreiteten Methoden, wie sie von Georg und Mitarbeitern in Stockholm und in diesem Jahr von Götz in Hamburg auf dem Kongreß vorgetragen wurden.

Tabelle 1

Ergebnis der Bodenuntersuchungen auf Dermatophyten

Probe-Nr.	Herkunft der Erdprobe	Keratinomyces ajelloi	Keratinomyces species	Trichophyton terrestre
1	Espoo (Böschung)	∅	∅	∅
2	Provoo (Feld)	+	∅	∅
3	Borga, Kardrag (Kellereingang)	+	∅	∅
4	Sipoo (Haferacker)	+	∅	∅
5	Borga, Gäddrag (Haferacker)	+	+	∅
6	Helsinki (Topeliuksenkatu, Grabe)	+	∅	∅
7	Borga, Ruskis (Mooserde)	∅	∅	∅
8	Porvoo (Bahnhofsgelände)	+	+	∅
9	Porvoo (Bahnhofslagerplatz)	+	∅	∅
10	Mietoinen (Flußufer)	+	∅	∅
11	Mietoinen (Hühnerauslauf)	∅	∅	∅
12	Nousiainen (Kartoffelacker)	+	+	+
13	Nousiainen (Rinderweide)	+	∅	∅
14	Mietoinen (Hühnerauslauf)	∅	∅	∅
15	Mietoinen (Gemüsegarten)	∅	+	∅
16	Masku (an d. Kirchenmauer)	+	∅	∅
17	Mynämäki (Holzlagerplatz)	+	∅	∅
18	Mynämäki (Hühnerstall, früher Pferdestall)	∅	∅	∅
19	Mynämäki (am Kuhstall)	+	∅	+
20	Turku (Garten an d. Hautklinik)	+	∅	+
	Insgesamt	14	4	3

Ergebnisse

Wie aus Tabelle 1 ersichtlich, wurde in 14 von 20 Erdproben Keratinomyces ajelloi nachgewiesen. In 4 Erdproben fand sich ein Pilz, der wesentliche Merkmale der Gattung Keratinomyces aufweist, durch zugespitzte Makrokonidien und rauhe Wandung aber sich von dieser Art unterscheidet. Es besteht eine Ähnlichkeit mit dem erst unlängst beschriebenen Mikrosporum cookei, doch soll an dieser Stelle nicht näher darauf eingegangen werden.

In 3 Erdproben konnte Trichophyton terrestre nachgewiesen werden. Dieser Pilz wurde zuerst von Durie und Frey in Australien beschrieben und bisher nur noch in Großbritannien (Stockdale) und Deutschland (Meinhof, Thianprasit und Rieth aufgefunden.

Perithecienbildung

Sämtliche drei isolierten Dermatophyten bildeten *perfekte Fruchtformen*. Die Perithecien waren weiß bzw. gelblich und enthielten in großen Massen runde Ascosporen, die zu jeweils 8 im Ascus lagen. Es gelang in mehreren Fällen aus den Perithecien Reinkulturen zu gewinnen, die außer perfekten Fruchtformen auch imperfekte (Mikro- und Makrokonidien) bildeten.

Ganz *frei von Dermatophyten* waren nur 5 Erdproben, und zwar handelte es sich dreimal um Erde aus Hühnerausläufen bzw. aus einem Hühnerstall, einmal war es Mooserde und im letzten Falle eine Probe von einer Böschung. Um daraus Schlüsse zu ziehen, sind die bisher untersuchten Erdproben noch zu gering an Zahl. Es wird angestrebt, in weiteren Untersuchungsreihen einen umfassenderen Überblick zu geben.

Zusammenfassung

Keratinomyces ajelloi und Trichophyton terrestre wurden in Finnland nachgewiesen. 20 Erdproben aus verschiedenen Orten in Südfinnland (einschließlich Turku und Helsinki) enthielten in 14 Fällen Keratinomyces ajelloi, in 3 Fällen Trichophyton terrestre.

Außerdem wurde in 4 Erdproben eine Pilzart gefunden, die Keratinomyces ajelloi ähnlich ist, sich aber durch mehr zugespitzte und rauhwandige Makrokonidien von ihr unterscheidet. Andererseits besteht auch keine völlige Übereinstimmung mit Mikrosporum cookei, so daß diese vorläufig als Keratinomyces species bezeichnet wurde.

Literatur

Ajello, L.: J. invest. Derm. **21,** 157 (1953). — Science **123,** 876 (1956). —Mycologia (N. Y.) **51,** 69 (1959). — Ajello, L. and L. D. Zeidberg: Science **113,** 662 (1951). — Daniels, G.: Nature **174,** 224 (1954). — Dawson, Ch. O. and J. C. Gentles: Nature **183,** 1345 (1959). — Durie, E. B.: VI. Int. Kongr. Trop. Mal. 5. — 13. 9. 1958 Lissabon. — Durie, E. B. and D. Frey: Nature **176,** 936 (1955). — Mycologia (N. Y.) **49,** 401 (1957). — Egeberg, R. O. and A. F. Ely: Amer. J. Med. Sci. **231,** 151 (1956). — Emmons, C. W.: Publ. Health Rep. **64,** 892 (1949). — Trans. N. Y. Acad. Sci., ser. II, **14,** 51 (1951). — J. Bact. **62,** 685 (1951). — Trans. N. Y. Acad. Sci., ser. II, **17,** 157 (1954). — Evolceanu, R. et I. Alteras: Mycopath. (Den Haag) **11,** 196 (1959). — **13,** 15 (1960). — Fegeler, F.: Dermatologica (Basel) **113,** 65 (1956). — Fegeler, F. u. I. Knauer: Hautarzt **8,** 326 (1957). — Frey, D. M. and E. B. Durie: Austral. J. Exp. Biol. Med. Sci. **24,** 199 (1956). — Georg, L. K.: Arch. of Dermat. **67,** 355 (1953). — Georg, L. K., L. Ajello and C. Papageorge: J. Lab. Clin. Med. **44,** 422 (1954). — Georg, L. K., W. Kaplan, L. Ajello, W. M. Williamson and E. B. Tilden: J. invest. Derm. **32,** 539 (1959). — Götz, H.: Persönliche Mitteilungen. — Gordon, M. A.: J. invest. Derm. **20,** 201 (1953). — Graystone, J. T., C. G. Loosli and E. R. Alexander: Science **114,** 323 (1951). — Grin, E. I. i. L. Ozegovic: Naucno Društvo NR BiH **8,** 5 (1957). — Härö, S.: Ann. Med. Exp. Biol. Fenn. **27,** 73 (1949). — Hejtmanek, M.: Biologia cesk. slov. Akad. V. **12,** 928 (1957). — Kominami, M.: Tohoku J. Exp. Med. **66,** 233 (1957). — Lindqvist, K.: Nord. Vet.-Med. **12,** 21 (1960). — Lundell, E., M. Thianprasit, W. Meinhof u. H. Rieth: Bull. Pharm. Res. Inst. Osaka (im Druck). — Meinhof, W., M. Thianprasit u. H. Rieth: Arch. klin. exp. Dermat. (im Druck). — Pätiälä, R. and S. Härö: Karestenia **1,** 48 (1950). — Polemann, G.: Dtsch. med. Wschr. **82,** 1870 (1957. — Dtsch. med. Wschr. **84,** 756 (1959). — Persönliche Mitteilungen. — Rieth, H.: Hautarzt **10,** 161 (1959). — 25. Tagg. Dtsch. Dermat. Ges. 18.— 22. 5. 1960 Hamburg. — Rieth, H. und A. Y. El-Fiki: Bull. Pharm. Res. Inst. Osaka Nr. **21,** 1 (1959). — Sonck, C. E.: Nord. Med. **60,** 1100 (1958). — Arch. klin. exp. Dermat. **209,** 223 (1959). — Acta Derm.-Vener. **39,** 300 (1959). — Stockdale, P. M.: Nature **182,** 1754 (1958). — Szathmáry, S.: Mykosen **3,** 77 (1960). — Szathmáry, S. and Z. Herpay: Mycopath. (Den Haag) **13,** 1 (1960). — Vanbreuseghem, R.: Bull. Acad. roy. Belg., Cl. Sci. **38,** 1068 (1952). — Arch. belges Dermat. **8,** 268 (1952). — Ann. Soc. Belg. Méd. Trop. **32,** 173 (1952). — Vanbreuseghem, R. et M. Van Brussel: Ann. Parasitol. **27,** 541 (1952). — Vanbreuseghem, R., E. Ghislain et W. Williams: Arch. belges Dermat. **12,** 130 (1952).

M. P. English & M. D. Gibson
(Bristol Royal Hospital)

Studies in the epidemiology of tinea pedis

(Studien zur Epidemiologie von Tinea pedis)
Brit. Med. J. II, 1960, 577—579

Reihenuntersuchungen in 5 Jungen- und einer Mädchenschule von Bristol zeigten im Abstand von 2 Jahren keine wesentlichen Änderungen in der Häufigkeit von Tinea pedis oder der hierfür verantwortlichen Erreger. Lediglich in einer von zwei Jungenschulen zeigte sich ein Rückgang von 8,9 % auf 4,5 % der Infizierten, während in der anderen Schule die Befallsquote unverändert hoch war. Beide Schulen benutzten das gleiche Schwimmbad, das seit der ersten Reihenuntersuchung besser gereinigt wird. Diese Unterschiede werden zum Teil darauf zurückgeführt, daß frische Infektionen in der erstgenannten Schule als soziales Stigma angesehen und deshalb früher gemeldet bzw. behandelt wurden. Von 53 Jungen, die bei der ersten Reihenuntersuchung von Tinea pedis befallen waren, erwiesen sich 45 bei der zweiten Kontrolle als ausgeheilt. Daraus wird gefolgert, daß Dauerinfektionen kein individuelles Problem darstellen, obwohl ihnen eine epidemiologische Bedeutung zukommen dürfte.

Seeliger, Bonn

Scholer, H. J.
(Abteilung für experimentelle Medizin der F. Hoffmann La Roche & Co., AG., Basel.)

Experimentelle Aspergillose der Maus (Aspergillus fumigatus) und ihre chemotherapeutische Beeinflussung

Schweiz. Z. Path. Bakt. **22:** 564—576 (1959)

Bei intravenöser Verabfolgung von etwa 10^6 Sporen von 6 Aspergillus fumigatus-Kulturen, aufgeschwemmt in Tween 80-Lösung nach Dubos, starben 18—20 g schwere Mäuse meist innerhalb von 20 Tagen. Die Überlebenszeit der Tiere nahm bei Verminderung der Infektionsdosis stufenweise zu (von 2—3 auf 10—20 Tage). Makroskopisch zeigte sich ausschließlich Befall der Nieren. Histologisch fand sich die Pilzinvasion am stärksten in Nieren, Hirn und Herz. Krämpfe und Lähmungen deuteten bereits klinisch auf den Hirnbefall hin. Im Gegensatz zu diesen Organen verhielten sich die Pilzsporen in Leber und Milz meist inaktiv und wurden dort von RES-Zellen phagozytiert. Herdbildungen traten nicht auf. Amphotericin B, Nystatin und Hydroxystilbamidin erwiesen sich in der angegebenen Reihenfolge als wirksam, vor allem, wenn der Tod der Kontrolltiere relativ spät erfolgte. Dabei kam es besonders unter Amphotericin B häufig zu einer völligen Sanierung beider Nieren, so daß die Rekultivierung der Pilze nicht mehr gelang.

Seeliger, Bonn

Scholer, H. J.
(Abteilung für experimentelle Medizin der F. Hoffmann La Roche & Co., AG., Basel)

Experimentelle Vaginal-Candidiasis der Ratte

Path. Microbiol. **23:** 62—68 (1960)

Bei kastrierten Ratten in experimenteller Dauerbrunst (Follikelhormon) wurde durch künstliche Infektion mit Candida albicans eine Vaginalmykose erzielt. Diese eignet sich zur serienmäßigen Prüfung neuer Chemotherapeutika, da die Pilzbesiedlung durch Abstrich und Kultur leicht beurteilt werden kann. Die geprüften Präparate werden per os und lokal appliziert. Prophylaktische Gaben von Gentianaviolett, Nystatin, Trichomycin und einiger anderer Präparate verhinderten das Angehen der Pilzinfektion weitgehend; es gelang jedoch in keinem Fall, die bereits etablierte Mykose im therapeutischen Versuch durch 6 lokale Behandlungen innerhalb von 3 Tagen dauernd und sicher auszuheilen. Gentianaviolett wie auch andere Präparate wirken lokal zwar vorübergehend heilend, aber nach Absetzen erfolgen Rezidive. Von den per os bzw. subcutan verabreichten Mitteln wirkte bisher nur das Nystatin in subtoxischen Dosen bei prophylaktischer Behandlung.

Seeliger, Bonn

Drouhet, E., Hirth, L. & Lebeurier G.
(Institut Pasteur, Service de Mycologie et Physiologie Végétale)

Mode d'action des antibiotiques antifongiques. 1. Action de l'amphotéricine B sur le métabolisme respiratoire de Candida albicans

(Wirkungsweise der antimykotischen Antibiotika. I. Wirkung des Amphotericins B auf den Atmungsstoffwechsel von Candida albicans)
Ann. Institut Pasteur **98** (1960), 469—484
Amphotericin ist eine Polyäthylenverbindung mit Hemmwirkung gegen Candida albicans. In Kohlenhydrat-freien Medien kommt es in Anwesenheit von 15 u. 50 γ/ml bei pH 7,0 zu einer Vermehrung der endogenen Oxydationsprozesse um 73 %. Die stimulierende Wirkung verschwindet nach dem Waschen der Amphotericin-behandelten Soorpilze. Bei pH 4,2 wird die Sauerstoffaufnahme nur durch kleine Mengen des Antimykotikums stimuliert, bei größeren Mengen ist die Hemmwirkung proportional der Konzentration. In einer Stickstoffatmosphäre wird bei pH 7,0 und in An- und Abwesenheit von Sauerstoff die CO_2-Bildung durch Amphotericin B gefördert.
Seeliger, Bonn

Evolceanu, R., Alteras, I., Debrescu, A. & Kursky-Eremia, V.
(Bukarest)

Sur l'origine tellurique du Ctenomyces interdigitalis (Epidermophyton Kaufmann-Wolf). Dysidrose palmaire par contact avec de la terre

(Über die Herkunft von Ctenomyces interdigitalis (Epidermophyton Kaufmann-Wolf) aus dem Boden. Dyshidrosis palmaris infolge Kontakt mit Erde.)
Mycopathologia, **XIII**, (1960), 15—21
Aus oberflächlichen Bodenproben wurde mittels der Nagel- bzw. Haarkulturmethode *Ctenomyces interdigitalis* isoliert. Der Pilz, dessen kulturelle Eigenschaften im Detail beschrieben werden, verursachte bei einer 34jährigen Frau eine Dyshidrosis palmaris, während Inokulationsversuche bei 5 weißen Mäusen und 4 Meerschweinchen erfolglos blieben. Bei einem Meerschweinchen ging die Infektion jedoch an. Aus den experimentell gesetzten Läsionen ließ sich der Erreger rekultivieren. Aus dem Stamm wurde ein „Trichophytin" hergestellt, mit dem 5 Patienten, die an Kerion litten, stark positiv reagierten.
Seeliger, Bonn

McDonough, E. S., Ajello, L., Georg, L. K. & Brinkman Sh.
The Mycology Unit, Communicable Disease Center, United States Public Health Servcie

In vitro effects of antibiotics on yeast phase of Blastomyces dermatitides and other fungi

(Die in vitro-Wirkung von antibiotischen Mitteln auf die Hefephasae von Blastomyces dermatitidis und andere Pilze.)
J. Lab. clin. Med. **55**, 1960, 116—119
Blastomyces dermatitidis (9 Stämme) zeigte bei 37 °C Bebrütung größere Empfindkeit gegen 0,5 mg Cycloheximid/ml als bei 25 °. Ähnliches gilt für die Wirkung von Chloramphenicol. Eine ähnliche Temperaturabhängigkeit wurde bei *H. capsulatum* und *S. schenckii*, nicht jedoch bei *Blastomyces* (Paracoccidioides) *brasiliensis* festgestellt.
Seeliger, Bonn

Verlag: Berliner Medizinische Verlagsanstalt Grosse, Berlin-Lichterfelde, Baseler Str. 67, Telefon: 73 50 13. Verantwortlich für die Schriftleitung: Prof. Dr. med. H. Grimmer, Berlin N 65, Augustenburger Platz 1, Telefon: 46 41 91. Verantwortlich für den Anzeigenteil: J. Karuth, Berlin-Lichterfelde, Baseler Str. 67, Telefon: 73 50 13. Druck Max Schönherr, Berlin N 65, Müllerstr. 10-11

MYKOSEN

ORGAN FÜR EXPERIMENTELLE UND KLINISCHE MYKOLOGIE

SUPPLEMENT OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL MYCOLOGY

ORGANE DE LA MYCOLOGIE EXPÉRIMENTALE ET CLINIQUE

FISSAN ANTIMYKOTICUM

ist 4 fach wirksam:

spezifisch antimykotisch | durch an labiles Milcheiweiß gebundenes
spezifisch antibakteriell | Quecksilber und Diphenylmethanderivat

»unspezifisch« antimykotisch durch Milieuänderung

ekzematöse Begleiterscheinungen günstig beeinflussend
durch fettfreie FISSAN-Trockenpaste als Grundlage

Tube ca 30 g 1.75 DM o. U.

DEUTSCHE MILCHWERKE DR·A·SAUER ZWINGENBERG/BERGSTR

BAND 3

HEFT 1

SCHRIFTLEITUNG: PROFESSOR DR. H. GRIMMER, BERLIN

Erscheint 4 mal jährlich
4 Hefte ergeben einen Band

Postverlagsort Berlin
Berlin, 15. März 1960

Inhalts-Verzeichnis

N. SIMON und É. BALOGH:
Die Anwendung des Griseofulvins der Dermatomykosen 1

J. GRANITS-THURNER und H. SCHIRMER:
Die kulturelle Erfassung von Hefen bei geringster Einsaat 8

D. JAKAC und H. KNIGGE:
Beitrag zur Behandlung der Interdigitalmykosen . . 12

M. K. MUFTIC:
Genus Blastomycoides As A Mykological Entity . . 16

REFERATE 25

BUCHBESPRECHUNG 29

TAGESNOTIZEN 30

NEU!

Orale Behandlung von Dermato- und Onychomykosen mit

Fulcin

Griseofulvin

bei Epidermophytie, Trichophytie, Mikrosporie

Gegenüber lokalen Mitteln überlegen durch **Hemmung der parasitischen und saprophytischen Phase des Pilzes.**

Vereinfachte Behandlung durch Umgehung von Nagelextraktion und Röntgenepilation.

Gut verträglich, keine bakteriellen Effekte, pilzspezifisch.

Günstige Prognose auch bei langwierigen Prozessen.

Handelsformen:
Tabletten zu 250 mg, 25 Tabletten DM 20,60 o. U.
Klinikpackung mit 100 Tabletten.

Ein Produkt der
IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LTD., Pharmaceuticals Division
Fulshaw Hall, Wilmslow, Cheshire, England

Alleinvertrieb für Deutschland:
RHEIN-CHEMIE, Pharmazeutische Abteilung, Heidelberg

...Hautpilze?!

Chlorisept®

stark fungizid wirkend

Lösung	Flasche mit 20 ccm	DM	2.25	o. U.
	„ „ 50 „ „		3.90	o. U.
Puder	Streudose mit 50 g	„	2.25	o. U.
Salbe	Tube mit 30 g	„	1.95	o. U.

unverbindliche Richtpreise

RIEDEL-DE HAËN AG. SEELZE UND BERLIN

MYKOSEN

ORGAN FÜR EXPERIMENTELLE UND KLINISCHE MYKOLOGIE

SUPPLEMENT OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL MYCOLOGY

ORGANE DE LA MYCOLOGIE EXPÉRIMENTALE ET CLINIQUE

HEALTH MYCOLOGY
30 AUG 196

BAND 3

HEFT 2

SCHRIFTLEITUNG: PROFESSOR DR. H. GRIMMER, BERLIN

Erscheint 4 mal jährlich
4 Hefte ergeben einen Band

Postverlagsort Berlin
Berlin, 15. Juni 1960

Das neue Prinzip in der Behandlung der Dermato- und Onychomykosen:

Heilung von innen nach außen

LIKUDEN®

Griseofulvin »HOECHST«

Das orale Antimykoticum

Indikationen

Fadenpilzerkrankungen wie
Epidermophytie, Trichophytie,
Favus, Mikrosporie

Spezifischer Effekt

Keine antibakterielle Wirkung

Gute Verträglichkeit

Packungen und Preise
Tabletten zu 250 mg
25 Tabletten DM 20,60 o. U., (lt. At.)
Anstaltspackungen

FARBWERKE HOECHST AG vormals Meister Lucius & Brüning FRANKFURT (M)-HOECHST

Ph 839 e

Bei Epidermophytien

Ein zuverlässiges Antimykoticum

Cuprizinin

völlig reizlos, ungiftig, sauber

- PASTE
- FLÜSSIG
- PUDER
- MULL

DR. DEGEN & KUTH · DUREN RHLD.

Amerikanische

Trockennährböden

speziell zur Pilzzüchtung der DIFCO und BBL-Laboratories

Seltene Chemikalien und Laborbedarf

Otto Nordwald

Laboratorium für Fermente und Organsubstanzen

HAMBURG-ALTONA

Waterloostraße 48

MYKOZEM

CHEMOSAN-UNION A. G. WIEN

Antimykotikum

- fungizid
- bakterizid
- juckreizstillend

Salbe in Tuben mit 10 g

Vertretung:

MAINLAND

Pharmazeutische Fabrik G. m. b. H.

Frankfurt am Main

MYKOSEX

SALBE
PUDER
FLÜSSIG

BEI ONYCHO- UND BLASTOMYKOSEN
DERMATOMYKOSEN
MYKOTISCHEN EKZEMEN
EPIDERMOPHYTIEN
MIKROSPORIE
TRICHOPHYTIEN
ERYTHRASMA
MISCHINFEKTIONEN

DAS ABSOLUT ZUVERLÄSSIGE ANTIMYCOTICUM

BERNSDORF K.-G. TUTZING-OBERBAYERN

Bitte, beachten Sie unser **DERMAREX WAS** die alkalifreie, außerordentlich milde, flüssige Seife, auf Basis waschaktiver Stoffe mit fungizid. u. bakterizid. Wirkstoffen, die ideale »Ekzemwäsche« selbst in desolaten Fällen, auch für besonders empfindliche, wunde, trockene und spröde Haut das überzeugende Waschmittel!

...Hautpilze?!

Chlorisept®

stark fungizid wirkend

Lösung	Flasche mit 20 ccm	DM	2.25 o. U.
	„ „ 50 „	„	3.90 o. U.
Puder	Streudose mit 50 g	„	2.25 o. U.
Salbe	Tube mit 30 g	„	1.95 o. U.

RIEDEL-DE HAËN AG. SEELZE UND BERLIN

MYKOSEN

ORGAN FÜR EXPERIMENTELLE UND KLINISCHE MYKOLOGIE

SUPPLEMENT OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL MYCOLOGY

ORGANE DE LA MYCOLOGIE EXPÉRIMENTALE ET CLINIQUE

BAND 3

HEFT 3

SCHRIFTLEITUNG: PROFESSOR DR. H. GRIMMER, BERLIN

Erscheint 4 mal jährlich
4 Hefte ergeben einen Band

Postverlagsort Berlin
Berlin, 1. Sept. 1960

wächst auch die Häufigkeit der
Fußpilzerkrankungen.

Eine umfassende Therapie ermöglicht das Antimykotikum.

JADIT®

kleiner Eiweißfaktor
bequeme Anwendungsweise
zuverlässige Wirkung
gute Verträglichkeit

Bei ekzematisierten
Hautmykosen und starkem Juckreiz

JADIT »P«

mit Zusatz von Hostacortin »H« (Prednisolon »Hoechst«)

Handelsformen und Preise (lt. At.):		
	Jadit-Lösung Flasche mit 30 ml	DM 3.20 o.U.
	Jadit-Salbe Tube mit ca. 20 g	DM 1.90 o.U.
	Jadit-Puder Streudose mit 40 g	DM 3.30 o.U.
	Jadit-Spray Sprühdose	DM 5.30 o.U.
	Jadit »P«-Lösung Flasche mit 6 ml	DM 4.75 o.U.
	Jadit »P«-Salbe Tube mit ca. 5 g	DM 3.80 o.U.

FARBWERKE HOECHST AG *vormals Meister Lucius & Brüning* FRANKFURT (M)-HOECHST

Ph 766e

NEU!

Orale Behandlung von Dermato- und Onychomykosen mit

Fulcin

Griseofulvin

bei Epidermophytie, Trichophytie, Mikrosporie

Gegenüber lokalen Mitteln überlegen durch **Hemmung der parasitischen und saprophytischen Phase des Pilzes.**

Vereinfachte Behandlung durch Umgehung von Nagelextraktion und Röntgenepilation.

Gut verträglich, keine bakteriellen Effekte, pilzspezifisch.

Günstige Prognose auch bei langwierigen Prozessen.

Handelsformen:
Tabletten zu 250 mg, 25 Tabletten DM 20,60 o. U.
Klinikpackung mit 100 Tabletten.

Ein Produkt der
IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LTD., Pharmaceuticals Division
Fulshaw Hall, Wilmslow, Cheshire, England

Alleinvertrieb für Deutschland:
RHEIN-CHEMIE, Pharmazeutische Abteilung, Heidelberg

...Hautpilze?!

Chlorisept®

stark fungizid wirkend

Lösung	Flasche mit	20 ccm	DM 2.25	o. U.	unverbindliche Richtpreise
	„ „	50 „	„ 3.90	o. U.	
Puder	Streudose mit	50 g	„ 2.25	o. U.	
Salbe	Tube mit	30 g	„ 1.95	o. U.	

RIEDEL-DE HAËN AG. SEELZE UND BERLIN

MYKOSEN

ORGAN FÜR EXPERIMENTELLE UND KLINISCHE MYKOLOGIE

SUPPLEMENT OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL MYCOLOGY

ORGANE DE LA MYCOLOGIE EXPÉRIMENTALE ET CLINIQUE

FISSAN ANTIMYKOTICUM

ist 4 fach wirksam:

spezifisch antimykotisch
spezifisch antibakteriell
durch an labiles Milcheiweiß gebundenes Quecksilber und Diphenylmethanderivat

»unspezifisch« antimykotisch durch Milieuänderung

ekzematöse Begleiterscheinungen günstig beeinflussend
durch fettfreie FISSAN-Trockenpaste als Grundlage

Tube ca 30 g 1,75 DM o. U.

DEUTSCHE MILCHWERKE DR. A. SAUER ZWINGENBERG/BERGSTR

BAND 3

HEFT 4

SCHRIFTLEITUNG: PROFESSOR DR. H. GRIMMER, BERLIN

Erscheint 4 mal jährlich
4 Hefte ergeben einen Band

Postverlagsort Berlin
Berlin, 15. Dez. 1960

Inhalts-Verzeichnis

A. SCHOUSBOE:

Aspects de la Maladie Dermartophytique 97

H. GRIMMER:

Griseofulvin 124

E. LUNDELL, W. MEINHOF und H. RIETH:

Nachweis hautpathogener Bodenpilze in Finnland 136

REFERATE 141

BEI DERMATOMYKOSEN · BERUFSDERMATOSEN · EKZEMEN
BENZODERM®
LÖSUNG
PUDER
SALBE
SEIFE
ARZNEIMITTELFABRIK HÜLS · DR. ALBIN HENSE · HÜLS-KREFELD

Sabouraud-Maltose-Agar, Littmann-Oxgall-Agar, Mycosel-Agar, Mycophil-Broth, Chlamydospore-Agar, Liu-Newton-Agar, GN-Broth etc., Tween-80

sowie alle Trockennährmedien der Weltliteratur der DIFCO und BBL-Laboratories.

Institute erhalten das DIFCO-Manual (350 Seiten) oder BBL-Manual (244 Seiten) unentgeltlich.

• •

Otto Nordwald

Laboratorium für Fermente und Organsubstanzen
HAMBURG-ALTONA
Waterloostraße 48

MYKOZEM

CHEMOSAN-UNION A.G. WIEN

Antimykotikum

- **fungizid**
- **bakterizid**
- **juckreizstillend**

Salbe in Tuben mit 10 g

Vertretung:

MAINLAND
Pharmazeutische Fabrik G. m. b. H.
Frankfurt am Main

Abheilung von
Hautpilzerkrankungen
eitrigen
Hautverletzungen
Insektenstichen
Furunkeln

durch

die antibakterielle und antimykotische

TEGO® Salbe

selbstemulgiertes
HEXADECYLGLYCIN-LAKTAT
ohne Zusätze

Der Aminosäurecharakter der Salbe gewährleistet

- Verträglichkeit auch für empfindliche Haut
- Benetzung und Tiefenwirkung
- Kühleffekt
- Sauberkeit im Gebrauch

Keine Verschmutzung von Haut oder Kleidung; leicht abwaschbar.
Verbände sind nicht notwendig, da die TEGO-SALBE die Konsistenz einer Mattcreme besitzt. Angenehmer aromatischer Geruch.

TH. GOLDSCHMIDT A.-G.
ESSEN · POSTFACH 17 · TEL. 21231

...Hautpilze?!

Chlorisept®

stark fungizid wirkend

Lösung	Flasche mit 20 ccm	DM 2.25	o. U.	unverbindliche Richtpreise
	„ „ 50 „	„ 3.90	o. U.	
Puder	Streudose mit 50 g	„ 2.25	o. U.	
Salbe	Tube mit 30 g	„ 1.95	o. U.	

RIEDEL-DE HAËN AG. SEELZE UND BERLIN